klinisyen
tıp kitabevleri

Şubat 2018 sınav soruları dahil

TÜM TUS SORULARI

Biyokimya

Seri Editörü
Uz. Dr. Sami SELÇUKBİRİCİK

Son 10 Sınavın Orijinal Soruları Dahil

...lerden hangisinin yapısında sülfat içeren ...nhidratlar bulunur?
...) Glikozaminoglikanlar
B) Glikolipidler
C) Glikoproteinler
D) Glikojen
E) Peptidoglikan



Çıkması Beklenen Sorular ile 27. BASKI

TUSDATA
TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

yirmi yedinci baskı

TÜM TUS SORULARI

Biyokimya

EDİTÖR

Dr. Sami SELÇUKBİRİCİK

KATKIDA BULUNANLAR

Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI
Dr. Ahmet ALTUN
Dr. Ahmet ANIK
Dr. Ali KOŞAR
Dr. Ali ONAY
Dr. Alp M. KARATAŞ
Dr. Anıl ÇUBUKÇU
Dr. Atilla UÇAR
Dr. Bahri TEKER
Dr. Burak BİLECENOĞLU
Dr. Burak KARABULUT
Dr. Bülent Emre BİLGİÇ
Dr. Canan GÜRSEL
Dr. Cem RAZİ
Dr. Cemil BİNARBAŞI
Dr. Cenan HEPDURGUN
Dr. Cenk YILMAZ
Dr. Cihan ÖZTOPÇU
Dr. Demet AKIN
Dr. Emrah KABATAŞ
Dr. Emre AYDEMİR
Dr. Eray TÜCCAR
Dr. Erdinç NAYIR
Dr. Erdinç TUNÇ
Dr. Erol KISMET
Dr. Faruk BAĞIRICI
Dr. Funda KOCAAY
Dr. Giray AKGÜL
Dr. Gökhan ÖZKAN
Dr. Gürkan ÇIKIM
Dr. Gürkan KILIÇ
Dr. H. Hasan ÖZKAN
Dr. Hamit YILDIZ
Dr. Hasan OZAN
Dr. Hüseyin CENGİZ
Dr. İbrahim ETHEM ŞAHİN
Dr. İdris ŞAHİN
Dr. İrfan ÖCAL
Dr. İlkçe KURTULMUŞ
Dr. İlker BOĞA
Dr. Kadir KARIŞMAZ
Dr. Kazım ÖZTARHAN
Dr. Kenan GÜLTEKİN
Dr. Korkut DAĞLAR
Dr. Levent KODAL
Dr. M. Akif DURMUŞ
Dr. M. Ali GÜLÇELİK
Dr. M. Esad TEZCAN
Dr. Mehmet SAR
Dr. Murat HOCAOĞLU
Dr. Murat PALABIYIK
Dr. Musa YILMAZ
Dr. Necdet KOCABIYIK
Dr. Nurullah OKUMUŞ
Dr. Onur AYDIN
Dr. Ömer KAYA
Dr. Özgür KIRBAŞ
Dr. Özhan ÖZDEMİR
Dr. Özkan YÜKSELMİŞ
Dr. Sadullah ÖZKAN
Dr. Salih AYDIN
Dr. Sami SELÇUKBİRİCİK
Dr. Sema SELÇUKBİRİCİK
Dr. Selen Göknur KOÇAK
Dr. Serkan KARAHAN
Dr. Taner ŞEKER
Dr. Tanju TÜTÜNCÜ
Dr. Tayfun GÖKTAŞ
Dr. Tolga BİÇER
Dr. Tolga KÖŞECİ
Dr. Tuğba ÇAKIROĞLU
Dr. Tuncer DEMİR
Dr. Uzay YILDIRIM
Dr. Vakkas KORKMAZ
Dr. Vedat ÇİMEN
Dr. Volkan ÖZGÜVEN
Dr. Yakup ERGÜL
Dr. Yalçın SOLAK
Dr. Yasin ABUL
Dr. Yücel ÖZTÜRK
Dr. Zekaver ODABAŞI

TUSDATA BİLİMSEL TOPLANTI MERKEZLERİ

TUSDATA ŞUBELERİ ve KİTAP SATIŞ OFİSLERİ

Şube	Adres / Telefon
TUSDATA MERKEZ	Atatürk Bulvarı 131/7 Kızılay (Alman Kültür Merkezi üstü) 0 (312) 418 44 68
ANKARA	Milli Müdafa Caddesi Kalemci İş Merkezi No:16 Kat: 7 Kızılay 0 (312) 418 57 47
ANKARA (Cebeci)	Geçim Sokak No: 33/A Çankaya / ANKARA 0 (312) 363 46 52
ANKARA (Bahçeli)	Mareşal Fevzi Çakmak Cad. No: 9/3 Beşevler / ANKARA 0 (312) 223 46 51
ANKARA (Kumrular)	Kumrular Sokak No:20 Çankaya / Ankara (Namık Kemal Ortaokulu Karşısı) 0(312) 418 44 40
İSTANBUL (Haseki)	Kürkçübaşı Mah. Cerrahpaşa Cad. No:53 Haseki - Fatih 444 4 887 0 (212) 589 05 82
İSTANBUL (Kadıköy)	Albay Faik Sözener Sok. Denizbank üstü No:17 Kat:4 Kadıköy 0 (216) 330 59 59
İSTANBUL (Halkalı)	Halkalı Merkez Mah. Karakol Sk. No:1 Kat:1 No:8 Küçükçekmece - İstanbul 0 (212) 698 88 77
İSTANBUL (Pendik)	Fevzi Çakmak Mah. Mimar Sinan Cd. Çınar Sk. No:3 Kat:1 D:2 Üst Kaynarca - Pendik 0(216) 396 92 04
İSTANBUL (Maltepe)	Girne mah. Doğuşkent cad. No:6 Kat:3 Maltepe/İstanbul 0 (216) 366 19 99
ASYA TIP KİTABEVİ	186/1 Sok. No:1/A Bornova/İzmir (Ege Üni. Hast. Karşısı. Shell Benzin ist. yan sokağı) 0 (232) 342 21 21
ANTALYA	Arapsuyu Mah. Atatürk Bul. Altınay İş mrk. No: 63 Kat: 3-4-5 Konyaaltı 0 (242) 228 46 57
ANTALYA (Kepez)	Kültür Mah. 3851.Sok. Türkmen Apart. No: 21/ 3-4 (Giriş Kat) Kepez / ANTALYA 0 (242) 226 27 28
İZMİR (Balçova)	Vali Hüseyin Öğütcen Cad. Armağan Lü Apt. 31/2 Balçova / İzmir 0 (232) 279 09 42
İZMİR	Cumhuriyet Bulv. No:99/7 Kat:4 M.Rıza İş Merk. (Anadolubank Üstü) Pasaport 0 (232) 445 71 57 0 (555) 690 91 59
ADANA	Mahfe Sığmaz Mah. Adnan Menderes Blv. 79005 Sok. Ayşe Hanım Apt. Zemin Kat - Çukurova 0 (322) 233 30 93
ADIYAMAN	Bahçelievler Mah. Atatürk Bulv. No: 324/A Merkez / ADIYAMAN (Sames Otel yanı. İmam Hatip Lisesi Karşısı) 0 (533) 564 54 39
AYDIN	Zafer Mahallesi Üniversite Varyantı Cad. No:18/48 Efeler/Aydın 0 (256) 215 35 77
BALIKESİR	Hisariçi Mah. Yaymacılar Cad. No:27/30 0 (266) 244 44 94
BOLU	Tabaklar Mah. Reşat Aker Sok. No:16/A Kat:2 Merkez - Bolu 0 (374) 217 33 99
BURSA	Dumlupınar Mah. Ferrah Sok. No:4 Bursa 0 (224) 441 58 87
AFYON	Karaman Mah. Milli Egemenlik Cad. Özel idare İş Merk. Kat:7 No:74 (Ptt Karşısı) 0 (272) 214 45 86
ESKİŞEHİR	Büyükdere Mah. Akasma sok. No: 1-B (ESOGÜ Tıp Fak. Tramway son durağı) 0 (222) 239 35 75
ÇANAKKALE	Cumhuriyet Mah. Berber Şükrü Sok. No:2/A Çanakkale 0 (286) 263 66 44
DENİZLİ	Yunus Emre Mah. Süleyman Demirel Bulvarı 6428. sok. No:10 Denizli (Üst geçit yanı) 0 (258) 213 44 20
DİYARBAKIR	Ekinciler Cad. Kalender Center Kat:2 No:4-5 0 (412) 228 09 64
DÜZCE	Kültür Mah. Hastane Cad. No: 134 Kat: 1-2 0 (380) 512 25 14
ISPARTA	Modernevler Mahallesi 3154 Sokak No:1/4 Isparta/Merkez 0 (246) 223 44 54
K.MARAŞ	Haydar Bey Mah. Karacasu Blv. Yeşilkent Sitesi Altı G-2 No:16 Onikişubat 0 (344) 221 32 80
EDİRNE	Kocasinan Mahallesi Dr. Ahmet Zafer Sokak No: 40 Kat: 3 Merkez 0 (284) 225 58 58
ELAZIĞ	Üniversite Mah. Karşıyaka Sok. No: 20 Elazığ 0 (424) 236 93 33
ERZURUM	Yukarı Mumcu Mah. Dabakhane Sok. Atatürk Evi Çaprazı Enfüz İş Merk. Kat:5 0 (442) 235 18 25
KIRIKKALE	Yenişehir Mah. 259. Sok. 8/44 Yahşihan - Kırıkkale (Tıp Fakültesi Karşısı) 0 (318) 310 17 77
KOCAELİ	Mehmet Ali Paşa Mah. Bağdat cad. No:189/2 Kaplan İş Merkezi 0 (262) 323 33 50
KOCAELİ (Umuttepe)	Baki Komsuoğlu Bulvarı No: 534 Umuttepe 0 (262) 359 11 13
GAZİANTEP	Yeditepe Mah. 85088 Sok. No:4/A Şahinbey 0 (342) 215 14 00
HATAY	Akıncılar Mah. Dr.Mehmet Serçe Cad.İnci Sitesi C Blok No:32 Serinyol 0 (326) 245 58 81
KONYA	Abdülaziz Mah. Atatürk Cad. No:9 Kat:2 (Sincap Market Üstü) Zafer Meydanı 0 (332) 350 66 46
KÜTAHYA	Gazi Kemal Mah.Sinema Sk. Birlik Apt. Kat:4 Daire: 5 Merkez - Kütahya 0 (274) 666 00 07
MALATYA	Cevherizade Mah. M.Egemenlik Cad. (Emeksiz Cad.) Aşıklar Sok. No:15/1 0 (422) 325 12 84
MANİSA	Uncubozköy Mah. 5527 Sok. No:5/1 Merkez - Manisa 0 (236) 236 32 22
KAYSERİ	Hunat Mah. Hunat Hatun Cad. No: 20 Kat:3 Melikgazi - Kayseri 0 (352) 231 56 70
SAMSUN	Mimar Sinan Mah. İsmet İnönü Bulv. No:152 Atakum 0 (362) 432 89 78
MERSİN	GMK Bulvarı Eğriçam Mah. 22224 Sok. Vatan Bilgisayar Üstü Örs Plaza Kat:2 No:206 Yenişehir 0 (324) 325 59 33
MUĞLA	Orhaniye Mah. Sağlık Sk. No: 19/B Merkez - Muğla 0 (507) 483 88 45
ORDU	Akyazı Mah. Atatürk Bulvarı No:351 (İş Bankası yanı) Altınordu 0 (452) 201 11 55
RİZE	İslampaşa Mah. 2 No'lu Şehitler Cad. No: 38/B (Tıp Fakültesi Karşısı) 0 (464) 217 77 61
SAKARYA	Semerciler Mah. Çark Cad. No: 59/3 Sakarya 0 (264) 777 22 34
TRABZON	Gazi Paşa Cad. Şehit Ercan Aygün Sokak No:5 Kat:2 0 (462) 321 20 25
SİVAS	Atatürk Cad. Terziler Çarşısı Kat:5 No:2 (Eski Yimpaş Üzeri) 0 (346) 224 22 29
ŞANLIURFA	Paşabağı Mah. Adalet Cad. No:9 ŞUTSO Binası B Blok Kat:5 0 (414) 216 82 22
TEKİRDAĞ	Değirmenaltı Mah. Değirmenaltı cad. Bilge Çarşı No:1 Kat:3 Süleymanpaşa-Tekirdağ 0 (282) 260 62 88
TOKAT	Yeşilırmak Mah. Vali Zekai Gümüşdiş Bul. Muratdağı Plaza No:9 Kat: 4-5 Ofis No: 42 0 (356) 212 44 04 0 (506) 834 89 68
ERZİNCAN	Yunus Emre Mah. 578 Sokak No:3 Alkazan İnş. K:1-1 Erzincan 0 (533) 490 09 09
BAKÜ	Avenue Veraj Biznes Merkezi 5ci Mertebe Bakı Şeheri, Nesimi Rayonu, Süleyman Rehimov Küçesi 179/A 012 404 85 50 / 60 051 684 42 50
VAN	Kazım Karabekir Cad. Yavuzlar İş Merk. Kat:4 0(432) 214 70 44
ZONGULDAK	Uzun Mehmet Cad. Apaydınlar Mercimek İşhanı No:21 Kat:4 0 (372) 222 00 10

SOSYAL AĞLARDA YANINIZDAYIZ.

UYARI

Tıbbi ve Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tanı, tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir.

Bu kitap; hekimlerin sınavlara hazırlanmasında yardımcı olmak amacıyla hazırlanmış ve basılmıştır. Bu kitaptaki bilgilerle hasta tedavisi planlamak ve uygulamak sağlıklı ve en doğru yol olmayacaktır. Okuyuculara tanı ve tedavi ile ilgili güncel gelişmeleri takip etmelerini ayrıca tedavi süreci için ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir.

Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

Yapım : Tülay BULUR BİLGEN
Teknik Sorumlu : Lale ASLANOĞLU
Sayfa Tasarımı : Dalokay KELEŞ, Cansın KAYA, Selda ÖZKAN, Yasemin IŞILDAK, Sevda ÇETİN
Grafik - Mizampaj : Aylin KAYAOĞLU
Baskı-Cilt : Klas Ofset - (0212) 430 80 67
ISBN : 978-605-366-811-4

ÖNSÖZ

TUS döngüsüne giren her uzmanlık adayının **22 yıldır** ortak kaynağı olan **TÜM TUS SORULARI,** yenilenmiş **27.baskısı** ile elinizde...

Türkiye'de; sadece doktorlara hitap edip, **ülkedeki toplam doktor sayısından fazla** satmış tek kitaptır **TÜM TUS SORULARI...**

Hangi konu çalışılırsa çalışılsın, hangi dershaneye gidilirse gidilsin TUS çalışma potasına giren herkesin **vazgeçilmez kaynağı** olan ve **gerçek anlamda bir ŞAHESER** niteliği taşıyan **TÜM TUS SORULARI**'nın arka planında **22 yıl boyunca; emeğe aşkın katıldığı, sürekli ve nitelikli bir gelişim** yatmaktadır.

TÜM TUS SORULARI, bu baskısında aşağıdaki **yeniliklerle** karşınıza çıkıyor;

- Her branş, **en az bir dershane hocamız tarafından** baştan sona okundu ve **bilgilerin güncelliği kontrol edildi.** Bu aşamada; bize göndermiş olduğunuz tüm eleştiri ve önerileriniz, hocalarımızın sınıflarda karşılaştığı tüm sorular ve **en son textbooklar** dikkate alındı.
- Soru ve açıklamalardaki **gereksiz tüm bilgiler ya da tekrar edilen ifadeler silinerek, okuyucu dostu** ve **hedefe yönelik** bir okuma akışı sağlanmaya çalışıldı.
- Açıklamalar size daha da faydalı olacak şekilde geliştirildi. Sınav performansınızı arttırmaya yönelik **spot bilgiler, çıkması olası sorular** ve **yeni tablo - şekiller** eklendi.
- Soruların sınıflandırılması ve sıralaması, **2018 dershane notlarımızla uyumlu** hale getirildi.
- Bazı kritik sorular, **farklı bir şekilde de sorularak** konunun daha iyi kavratılması hedeflendi.
- **Ve bu baskıya damgasını vuracak DEVRİM niteliğindeki en büyük değişiklik** ise **Eylül 2013**'ten itibaren **ÖSYM'den telifi alınan TÜM TUS ORİJİNAL SORULARININ** eklenmesi oldu.

27. baskının hazırlık sürecinde bu kitaba emeği geçenlerin sayısı çok fazla. Sadece bu baskı için **40'tan fazla eğitmen** emek verdi. Özellikle; tüm yazar ve editör kadromuz, eğitmenlerimiz, çalışkan teknik ekibimiz, Klinisyen Tıp Kitabevleri ve tüm doktor meslektaşlarımız, bize her yolla ulaşarak soru ve eleştirilerini ileten meslektaşlarımız ve tabi ki sabırlı, anlayışlı, vefakar ailelerimiz... İsim olarak saymak istersek binleri geçer. Hepsine... ama herkese gönülden teşekkür ediyoruz. Onlar olmasaydı, bu kitap bu kadar faydalı ve güzel olamazdı.

Sınava TUS'u bilenlerle hazırlanın.

Uz. Dr. Sami SELÇUKBİRİCİK

KAYNAKLAR

Tüm TUS SORULARI kitabımız için tüm baskılarda o dönemin en güncel textbooklarından yararlanılmıştır.

27. baskı için özel olarak yararlanılan kaynaklar aşağıdadır:

1. **Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice**, Susan Standring, 41th edition, 2015
2. **Clinically Oriented Anatomy**, Keith L. Moore, 8th edition, 2017
3. **Premium Ozan Anatomi**, Hasan Ozan, 3. baskı, Klinisyen Tıp Kitabevleri, 2014.
4. **Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology**, John E. Hall, 13th edition, 2015
5. **Ganong's Review of Medical Physiology**, Kim E. Barrett, 25th edition, 2015
6. **Medical Physiology**, Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep, 3rd edition, 2016
7. **Berne & Levy Physiology**, Bruce M. Koeppen, Bruce A. Stanton, 7th edition, 2017
8. **Histology and Cell Biology, An Introduction to Pathology**, Abraham L. Kierszenbaum, 4th edition, 2015
9. **Junqueira's Basic Histology Text and Atlas**, Anthony Mescher, 14th edition, 2016
10. **The Developing Human: Clinically Oriented Embryology**, Keith L. Moore, T.V.N Persaud, 10th edition, 2015
11. **Larsen's Human Embryology**, Gary C. Schoenwolf, Steven B. Bleyl, Philip R. Brauer, Philippa H. Francis-West, 5th edition, 2014
12. **Harper's Illustrated Biochemistry**, Victor Rodwell, David Bender, 31st edition, 2018
13. **Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics**, Carl A. Burtis, 7th edition, 2014
14. **Medical Microbiology**, Patrick R. Murray, 8th edition, 2016
15. **Review of Medical Microbiology and Immunology**, Warren E. Levinson, 15th edition, 2018
16. **Robbins Basic Pathology**, Kumar, Abbas, Aster, 10th edition, 2018
17. **Rubin's Pathology Clinicopathologic Foundations of Medicine**, David S. Strayer, 7th edition, 2014
18. **Basic & Clinical Pharmacology**, Bertram G. Katzung, Anthony J. Trevor, 14th edition, 2018
19. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, L. Brunton, B. Knollmann, R. Hilal Dandan, 13th edition, 2018
20. **Harrison's Principles of Internal Medicine**, Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, 20th edition, 2018
21. **Goldman Cecil Medicine**, Lee Goldman, Andrew I. Schafer, 25th edition, 2015
22. **Adams and Victor's Principles of Neurology**, Allan Ropper, 10th edition, 2014
23. **Bradley's Neurology in Clinical Practice**, Robert B. Daroff, Joseph Jankovic, 2-Volume Set, 7th edition, 2015
24. **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine**, Lowell Goldsmith, Stephan Katz, 8th edition, 2012
25. **Rook's Textbook of Dermatology**, Christopher Griffiths, 4 Volume Set, 9th edition, 2016
26. **Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Science/Clinical Psychiatry**, Benjamin J. Sadock, 11th edition, 2014
27. **Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders**, Glen O. Gabbard, 5th edition, 2014
28. **Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation**, David X. Cifu, 5th edition, 2015
29. **DeLisa's Physical Medicine and Rehabilitation: Principles and Practice**, Prof. Walter R. Frontera, 5th edition, 2010
30. **Hacettepe Halk Sağlığı - Temel Bilgiler**, Editörler: Çağatay Güler, Levent Akın, 2015
31. **Preventive Medicine and Public Health**, Brett J. Cassens, 2nd edition, 1992
32. **Grainger & Allison's Diagnostic Radiology**, 2-Volume Set, Andy Adam CBE MB BS, 6th edition 2015
33. **Textbook of Radiology and Imaging**, David Sutton, 7th edition, 2014
34. **Nelson Textbook of Pediatrics**, R. M. Kliegman, 20th edition, 2015
35. **Rudolph's Pediatrics**, Colin Rudolph, 23rd edition, 2018
36. **Williams Obstetrics**, F. Cunningham, 25th edition, 2018
37. **Williams Gynecology**, Barbara Hoffman, 3rd edition, 2016
38. **Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility**, Marc A. Fritz MD, Leon Speroff, 8th edition 2010
39. **Clinical Gynecologic Oncology**, P. J. DiSaia, W. T. Creasman, Robert S Mannel, D. Scott McMeekin, David G Mutch, 9th edition 2017
40. **Berek and Novak's Gynecology**, Jonathan S. Berek MD MMS (Author), 15th edition 2011
41. **Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice**, Courtney M. Townsend, 20th edition, 2016
42. **Schwartz's Principles of Surgery**, F. Charles Brunicardi, 10th edition, 2014
43. **Youmans and Winn Neurological Surgery**, 4-Volume Set: 7th (Youmans Neurological Surgery) 2016
44. **Adli Tıp**, Prof.Dr.Yaşar Bilge, 2013
45. **Klinik Adli Tıp**, Oğuz Polat, 8. baskı
46. **Ashcraft's Pediatric Surgery**: Expert Consult - Online + Print, 6th (Expert Consult Title: Online + Print), 2014
47. **Pediatric Surgery**, 2-Volume Set: Expert Consult - Online and Print, Arnold G. Coran, 7th edition, 2012
48. **Cardiac Surgery in the Adult**, Lawrence H. Cohn, 5th edition, 2017
49. **Rutherford's Vascular Surgery**, 2-Volume Set, Jack L. Cronenwett, 8th edition, 2014
50. **Cummings Otolaryngology, Head and Neck Surgery**, 3-Volume Set, Paul W. Flint, Bruce H. Haughey, 6th edition, 2014
51. **Bailey's Head and Neck Surgery: Otolaryngology** (2 volume set), Jonas Johnson, Fifth edition, 2013
52. **Kanski's Clinical Ophthalmology**, Brad Bowling, 8th edition, 2015
53. **Ophthalmology**, Myron Yanoff, Yanoff & Duker, 4th edition, 2013
54. **Campbell's Operative Orthopaedics**, Frederick M. Azar, 4-Volume Set, 13th edition, 2016
55. **Turek's Orthopaedics: Principles and Their Applications**, 7Ed 2 Vol Set (Hb 2016),
56. **Campbell - Walsh Urology**, Alan J. Wein, 11th edition, 2015
57. **Glenn's Urologic Surgery**, Sam D. Graham, 8th edition, 2015
58. **Miller's Anesthesia**, 2-Volume Set, Ronald D. Miller, 8th edition, 2015
59. **Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology**, John F. Butterworth, 6th edition, 2018
60. **Plastic Surgery: Indications and Practice**, Bahman Guyuron, Elof Eriksson, John A. Persing, 1 edition, 2009
61. **Grabb & Smith's Plastic Surgery**, Charles HM. Thorne, Geoffrey C. Gurtner, 7th edition, 2013

GÖKTEKİ YILDIZLAR kadar...

30 TUS boyunca İlk 10'da 203 kişi, İlk 50'de 963 kişi, İlk 100'de 1752 kişi **BİZİMLE KAZANDI.**

DÖNEM	TUS BİRİNCİLERİMİZ	İLK 10'da	İLK 50'de	İLK 100'de
ŞUBAT 2018	Dr. Furkan Emre SÖĞÜT	5 Kişi	28 Kişi	58 Kişi
AĞUSTOS 2017	Dr. Gizem PEHLİVAN	6 Kişi	33 Kişi	61 Kişi
NİSAN 2017	Dr. Gizem PEHLİVAN	8 Kişi	34 Kişi	52 Kişi
EYLÜL 2016		5 Kişi	30 Kişi	55 Kişi
NİSAN 2016	Dr. Ömer ÖNDER	7 Kişi	32 Kişi	58 Kişi
EYLÜL 2015	Dr. Sevtap ARSLAN	11 Kişi	41 Kişi	65 Kişi
NİSAN 2015	Dr. Ahmet Gürkan ERDEMİR	5 Kişi	37 Kişi	61 Kişi
EYLÜL 2014	Dr. Ezgi YILMAZ	7 Kişi	25 Kişi	57 Kişi
NİSAN 2014		9 Kişi	39 Kişi	76 Kişi
EYLÜL 2013	Dr. Cem ŞİMŞEK, Dr. Yasin SARIKAYA	10 Kişi	41 Kişi	71 Kişi
NİSAN 2013	Dr. İlker BOĞA	6 Kişi	32 Kişi	60 Kişi
EYLÜL 2012	Dr. Onur TAYDAŞ	6 Kişi	25 Kişi	55 Kişi
NİSAN 2012	Dr. İsmail M. KABAKUŞ	8 Kişi	30 Kişi	57 Kişi
EYLÜL 2011	Dr. Emine Deniz GÖZEN	9 Kişi	37 Kişi	73 Kişi
MAYIS 2011	Dr. Emre BAŞGÖZE	5 Kişi	21 Kişi	33 Kişi
ARALIK 2010		7 Kişi	35 Kişi	62 Kişi
NİSAN 2010		6 Kişi	35 Kişi	56 Kişi
EYLÜL 2009	Dr. Ali Fırat SARP	9 Kişi	34 Kişi	65 Kişi
NİSAN 2009	Dr. Ali ONAY	4 Kişi	27 Kişi	54 Kişi
EYLÜL 2008	Dr. Servet ALTAY, Dr. Kazım Serhan ÖZCAN	7 Kişi	36 Kişi	55 Kişi
NİSAN 2008		7 Kişi	33 Kişi	52 Kişi
EYLÜL 2007	Dr. Fulya YAYLACIOĞLU	9 Kişi	37 Kişi	65 Kişi
NİSAN 2007	Dr. Metin İBRAHİMOV, Dr. Rizvan İMAMALİYEV	8 Kişi	38 Kişi	67 Kişi
EYLÜL 2006	Dr. Sercan OKUTUCU	6 Kişi	34 Kişi	62 Kişi
NİSAN 2006	Dr. Türker BABUÇÇUOĞLU	5 Kişi	29 Kişi	57 Kişi
EYLÜL 2005	Dr. Esra GÜCÜK	5 Kişi	32 Kişi	58 Kişi
NİSAN 2005	Dr. Gökçen GÖKÇE	5 Kişi	25 Kişi	53 Kişi
EYLÜL 2004	Dr. Çağrı GÜVEN	6 Kişi	26 Kişi	56 Kişi
EYLÜL 2003	Dr. Erol TÜLÜMEN	5 Kişi	30 Kişi	52 Kişi
NİSAN 2003		7 Kişi	27 Kişi	47 Kişi
30 TUS	27 BİRİNCİ	203 Kişi	963 Kişi	1752 Kişi

İÇİNDEKİLER

Hatalı olduğunu düşündüğünüz sorular ve önerileriniz için
www.tus.com/tumtussorulari
adresine yazabilirsiniz. İlgili branş hocamız size dönecektir.
Bu adreste; bu kitapla ilgili daha önce sorulmuş ve soru cevapları da bulabilirsiniz.



METABOLİZMANIN TEMEL KAVRAMLARI

BİYOENERJETİKLER

1. Aşağıdaki fosforile bileşiklerden hangisinin fosfat bağı enerjisi, ADP'den ATP sentezi için yetersizdir? (Nisan-1989, Eylül-1988)

A) 1,3-Bifosfogliserat
B) Fosfoenol pirüvat
C) Kreatin fosfat
D) Gliserol-3- fosfat
E) Arjinin fosfat

Doğru cevap: D

Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda yüksek enerjili bileşikler önemli bir soru başlığıdır. Soru kökünde düşük enerjili fosfat bileşiklerinin bilinmesi isteniyor gibi görünmektedir, ama aslında yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Birçok birleşik reaksiyon, ortak ara ürün oluşturmak için ATP kullanır. Bilindiği gibi ATP, bir adenozin molekülüne üç adet yüksek enerjili fosfat grubunun bağlanması ile meydana gelir. Bu molekülden bir fosfat grubu ayrılması ile ADP, iki fosfat ayrılması ile AMP oluşur.
- ATP'nin ADP + P şeklinde yıkılması ile -7300 cal/mol enerji açığa çıkar. ATP'den daha fazla enerji açığa çıkaran moleküllere **yüksek enerjili fosfat bileşikleri,** daha az enerji üretenlere ise **düşük enerjili fosfat bileşikleri** denir (Tablo).
- **Yüksek enerjili** gruptaki **anhidrit bileşikler;**
  - ✓ **1,3-Bifosfogliserat**
  - ✓ **Fosfoenol pirüvat**
  - ✓ **Kreatin fosfat**
  - ✓ **Arjinin fosfat** gibi maddeler yer alır.
- Biyolojik öneme sahip ve **yüksek enerjili** bileşikler olarak sınıflandırılan **diğer maddeler;**
  - ✓ **Asetil-KoA**
  - ✓ **Süksinil-KoA**
  - ✓ **S-Adenozil metiyonin (SAM)**
  - ✓ **Üridin difosfat glukoz**
  - ✓ **Fosforibozil pirofosfat**
  - ✓ SAM, **fosfor içermemesine rağmen yüksek enerjili** bir bileşiktir.
- **Düşük enerjili fosfatlara örnek** olarak glikolizin ara maddeleri arasında bulunan **glukoz-6-fosfat, fruktoz-6-fosfat,** ve **gliserol-3-fosfat** gibi maddeler verilebilir. Ayrıca ATP'nin yıkımı ile oluşan ADP ve AMP gibi maddelerde düşük enerjili fosfat bileşikleridir.

Biyokimyasal öneme sahip moleküllerden açığa çıkan ΔG°

Bileşik	ΔG0 kcal/mol
Fosfoenol pirüvat	- 14.8
Karbamoil fosfat	- 12.3
1,3-Bifosfogliserat ----> 3-Fosfogliserat	- 11.8
Kreatin fosfat	- 10.3
ATP --------> ADP + Pi	- 7.3
ADP --------> AMP + P_i	- 6.6
Pirofosfat	- 6.6
Glukoz -1-fosfat	- 5.0
Fruktoz-6-fosfat	- 3.8
AMP	- 3.4
Glukoz-6-fosfat	- 3.3
Gliserol -3-fosfat	- 2.2

2. Aşağıdaki reaksiyonların hangisinde ATP oluşmaz? (Eylül-1997)

A) Kreatin fosfat→ Kreatin
B) Glukoz -1, 6-bifosfat→ Glukoz-6-fosfat
C) 1, 3-Bifosfogliserat→ 3-Fosfogliserat
D) Fosfoenol pirüvat→ Pirüvat
E) Süksinil-KoA→ Süksinat

Doğru cevap: B

Soruda, yüksek enerjili bileşikler ve katıldıkları reaksiyonların bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Birinci soruda açıklandığı gibi bu sorunun seçenekleri incelendiğinde **kreatin fosfat, fosfoenol pirüvat, 1,3- bifosfogliserat** ve **süksinil-KoA** yüksek enerjili fosfat bileşiğidir. Yüksek enerjili fosfatlar ADP'den ATP sentezinde kullanılır.
- **Kreatin fosfat,** kas hücresinde ADP'den ATP sentezlenmesini sağlayan yüksek enerjili bir bileşiktir. Yoğun egzersizin ilk dakikalarında hücre içi ATP seviyesinin korunmasında depo olarak kullanılır. Reaksiyonu **kreatin kinaz** katalize eder.
- **Fosfoenol pirüvat,** pirüvat kinazın katalize ettiği bir reaksiyonla pirüvata dönüşürken 1 mol ATP sentezlenir. Bu reaksiyon glikolizin son basamağıdır.
- **Süksinil-KoA,** sitrik asit döngüsünde süksinat tiyokinaz enzimiyle süksinata dönüşürken 1 mol GTP sentezlenir. GTP, nükleozit difosfat kinazla ATP'ye dönüştürülebilir.
- **B seçeneğindeki tanımlanan reaksiyon herhangi bir metabolik olayda geçmez.** ATP oluşumuna neden olmaz. Glukoz-1, 6-bifosfat, yüksek enerjili fosfat bileşiklerden birisi değildir.

3. Aşağıdaki fosforile bileşiklerden hangisinin hidrolizi sonucunda oluşan standart serbest enerji en yüksek negatif değere sahiptir? (Eylül 2016 Orijinal)

A) 3-Fosfogliserat B) Fosfoenol pirüvat
C) Fosfokreatin D) Glukoz-6-fosfat
E) Fruktoz-6-fosfat

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıda verilen maddelerden hangisinin negatif ΔG°'si diğerlerine göre daha yüksektir?** (Eylül 2016 BENZERİ)
>
> A) Gliserol-3-fosfat B) Fosfoenol pirüvat
> C) Pirofosfat D) Kreatin fosfat
> E) 1,3-Bifosfogliserat
>
> ***Doğru cevap: B***

Sorunun amacı, yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin bilinmesidir. Seçenekler incelendiğinde sorunun amacının sadece yüksek enerjili bileşiklerin bilinmesi olmayıp; bunların arasından da en yüksek enerji düzeyine sahip olanın bilinmesidir.

1. sorunun açıklamasına bakınız...

- Soru 1'deki tablo incelendiğinde **en yüksek enerji düzeyine sahip olanın fosfoenol pirüvat olduğu açıkça görülmektedir.**

4. Aşağıdakilerden hangisinin hidrolizinden açığa çıkan standart serbest enerji, ATP'nin yıkımından açığa çıkan serbest enerjiden daha fazladır? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Kreatin fosfat B) Pirofosfat
C) Fruktoz-6-fosfat D) Glukoz-6-fosfat
E) Gliserol-3-fosfat

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Kasların kasılmasında normalden fazla enerjiye ihtiyaç olan durumlarda ATP sentezini sağlayan yüksek enerjili madde aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-1988, Eylül-1995, Nisan-1997, Eylül-1998, Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) Glukoz-1-fosfat
> B) Glukoz-6-fosfat
> C) Gliserol-3-fosfat
> D) Kreatin fosfat
> E) Fruktoz-6-fosfat
>
> ***Doğru cevap: D***

- ***Sorunun amacı, yüksek enerjili bir fosfat bileşiği olan kreatin fosfatın bilinmesidir. Kreatin fosfatın yüksek enerjili bir fosfat bileşiği olduğu 5 defa sorgulanmıştır.***

1. sorunun açıklamasına bakınız...

"Kreatin fosfat sentezi" başlıklı şekile bakınız.

5. İnsanda kasta ATP sağlamak için kullanılmayan aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1993)

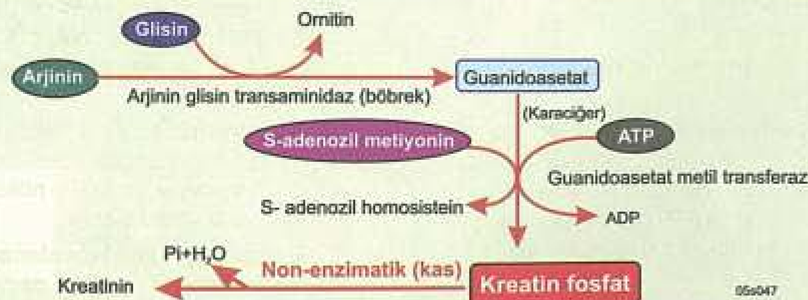
A) Fosfokreatin B) Glukoz
C) Yağ asidi D) Glikojen
E) Fosfoarjinin

Doğru cevap: E

Kreatin fosfat ve arjinin fosfat guanidin grubu fosfagenlerdir. Soruda, yüksek enerjili bir bileşik olan fosfoarjininin omurgalılarda enerji değerinin olmadığı bilgisi sorgulanmaktadır.

- **Kreatin fosfat (fosfokreatin), iskelet** ve **kalp kası, sperm hücreleri** ve **beyinde** yüksek enerjili fosfatların **depo formudur.**
- **Hızlı kas kasılması** sırasında kas proteinleri;
  - ✓ İlk enerji kaynağı olarak depoladığı **kreatin fosfatı** kullanmaktadır.
  - ✓ Örneğin; **100 metre koşan** bir sprinterde **ilk 4-5 saniye** için gerekli olan enerji **kreatin fosfattan** sağlanır.
  - ✓ Yarışı bitirmek için **geri kalan enerji, kas glikojenin** hızla tüketilerek açığa çıkan glukozun **anaerobik glikoliz ile** yıkımından sağlanır.
  - ✓ Bu esnada dokularda açığa çıkan **laktat** kan yolu ile **karaciğere gelir** ve **glukoneogenez** ile glukoza döner.

  Sentezlenen glukoz kan yolu ile **tekrar kaslara gelir (Cori döngüsü).**
- **Uzun süreli egzersiz** durumunda, örneğin; **maraton koşan** bir kişide kas dokusu enerjisini **aerobik metabolizmadan** elde ettiği ATP den alır. **Kan glukozu** ve yağ dokusunda yıkılan trigliseritlerden açığa çıkan **serbest yağ asitlerinin oksidatif yıkımı** ile elde edilen ATP temel enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır.
- **Kasta,** ayrıca **adenilil kinazın** (miyokinaz) katalizlediği; **ADP + ADP → AMP + ATP** reaksiyonu ile de ATP oluşabilir.
- **Fosfoarjinin, yüksek enerjili bir maddedir,** ancak insanda enerji kaynağı olarak kullanılan bir madde değildir. Omurgasız canlıların kaslarında bulunur.



Kreatin - Fosfat Sentezi

6. **Kısa süreli maksimum güç gerektiren fiziksel bir aktivite sırasında, aşağıdaki substratlardan hangisi iskelet kası tarafından öncelikli olarak kullanılır?** (Eylül-2016 Orijinal)

A) Serbest yağ asitleri
B) Keton cisimleri
C) Fosfokreatin
D) Dallı zincirli amino asitler
E) Laktik asit

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Bir 100 metre yarışı sırasında kaslar için gerekli ATP'nin en büyük kısmı aşağıdaki kaynakların hangisinden gelir?** (Eylül-2006, 2016 Eylül BENZERİ)
>
> A) Kreatin fosfat
> B) Kas glikojeninin laktata dönüşmesi
> C) Kas glikojeninin CO2'e dönüşmesi
> D) Karaciğer glikojeninin CO2'e dönüşmesi
> E) Yağ asitlerinin CO2'e dönüşmesi
>
> *Doğru cevap: A*

İskelet kası, kalp kası, beyin ve karaciğer gibi dokuların primer enerji kaynakları ve özellikli durumlarda kullandıkları yakıt maddeleri mutlaka bilinmelidir.

- ATP büyük miktarda enerji yedeğini depolamaya uygun bir molekül değildir. Birçok tepkime, özellikle enerji üretenler ATP düzeyleri tarafından allosterik olarak etkinleştirilir veya inhibe edilir. Kas hücreleri bu sorunu yüksek enerjili fosfat bağlarını kreatin fosfat şeklinde depolayarak çözmüşlerdir. Enerji gerektiği zaman kreatin fosfat, kas kasılması için gereken ATP'yi yenilemek için bir fosfatı ADP'ye verecektir.
- İskelet kasları ATP üretmek için birçok yakıt kaynağını kullanır.
  - ✓ **Kısa süreli ve maksimum güç gerektiren bir fiziksel aktivite** (örneğin; 100 metre koşucuları) ATP'nin en bol bulunan **ivedi kaynağı olan kreatin fosfatı (fosfokreatin) kullanır.**
  - ✓ ATP glikojen depolarından anaerobik olarak veya aerobik olarak da üretilebilir. Anaerobik yolda laktat açığa çıkarken, aerobik yolda ise pirüvat Krebs Döngüsü'nde okside olmak üzere asetil-KoA'ya çevrilir.
  - ✓ **Serbest yağ asitleri**, iskelet kası da dahil bir çok doku için enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. Ancak iskelet kasında acil enerji gereken durumlarda öncelikli bir enerji kaynağı değildir.
  - ✓ **Asetoasetat** ve **beta-hidroksibütirat** keton cisimleri olup, iskelet kasında açlık durumunda kullanılan enerji kaynağıdır.
  - ✓ Ayrıca iskelet kasları **alanin, aspartat, dallı zincirli amino asitler** (glutamat, valin, lösin) ve **izolösinin karbon iskeletlerini** tamamen okside edebilme becerisine de sahip ise de diğer amino asitleri okside edemez.
  - ✓ **Uzun süreli egzersiz esnasında** (örneğin; maraton koşucularının) kas dokusu enerji gereksinimini yağ asitlerinin beta-oksidasyonundan karşılar.
  - ✓ **Laktat,** şiddetli egzersiz durumunda anaerobik glikolizde kas dokusunda oluşmaktadır. Daha sonra oluşan laktat karaciğere giderek glukoza dönüşmektedir. **Laktatın karaciğerde enerji amaçlı bir kullanımı yoktur.**

ELEKTRON TRANSPORT ZİNCİRİ (ETZ) VE İNHİBİTÖRLERİ

1. **Aşağıdaki bileşiklerden hangisi hücredeki elektron transport zincirinde elektron taşıyıcısı olarak fonksiyon görmez?** (Eylül-1997)

A) Sitokrom c
B) FAD
C) Koenzim Q
D) NADPH
E) FMN

Doğru cevap: D

Soruda, elektron transport zincirinde görevli elektron taşıyıcıların bilinmesi istenmektedir. NADPH'ın elektron transport zincirinde rolü bulunmamaktadır.

- **Elektron transport zinciri (ETZ);**
  - ✓ **NAD^+, FMN^+, FAD^+, Koenzim Q, Sitokrom b, Sitokrom c_1, Sitokrom c, Sitokrom $a+a_3$**'ten oluşur.
- **NADPH;**
  - ✓ Yüksek enerjili bir madde olmasına rağmen **ETZ'de elektron taşıyıcısı olarak görev almaz.**
  - ✓ Yağ asit sentezi, steroit ve tiroit hormon sentezi gibi **indirgeyici biyosentez** (anabolik) reaksiyonlarında elektron vericisi olarak görev yapar.

"Elektron transport zinciri" başlıklı şekile bakınız.

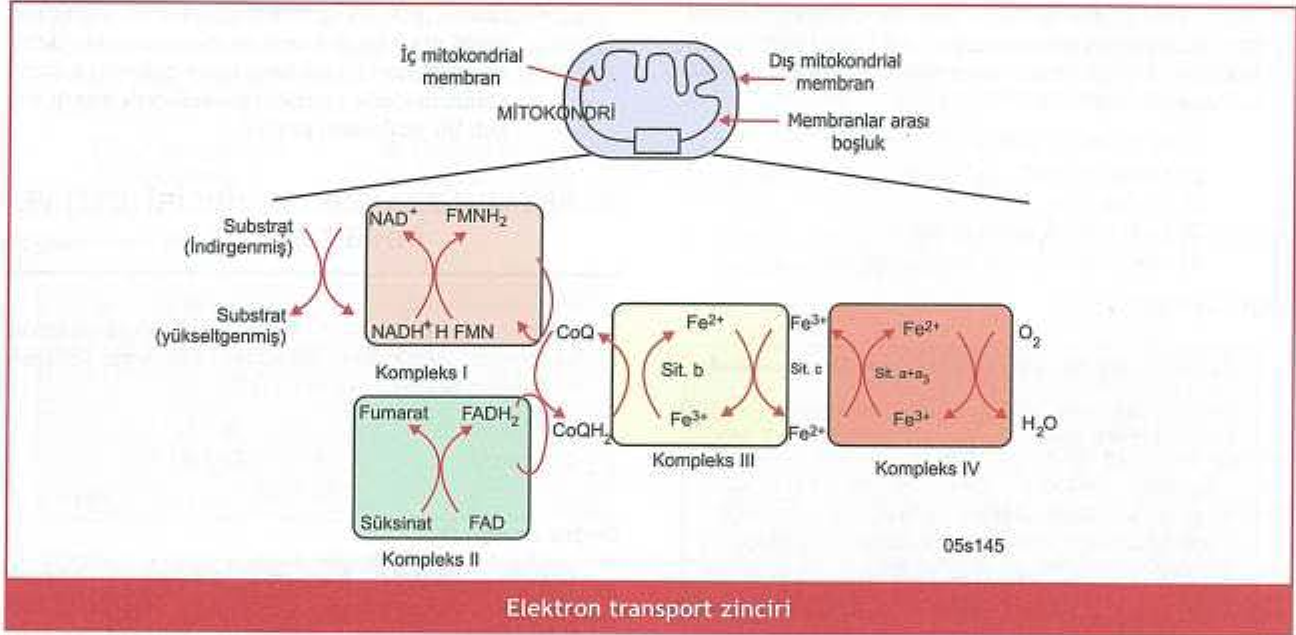
2. **Elektron transport zincirine H+ iyonu aktaran koenzim aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-1989)

A) NADH+H
B) Sitokrom c1
C) Sitokrom b
D) Lipoik asit
E) Koenzim Q

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, NADH ve $FADH_2$ 'nin elektron transport zincirine hidrojen iyonu veren koenzimler olduğunun bilinmesidir.

- Elektron transport zincirinde özellikle **Krebs Döngüsü**'nde oluşan **NADH+H** indirgeyici özelliğinden dolayı indirgen potansiyeli olan **H^+ iyonunu** üzerinde bulundurur ve bunu NADH dehidrojenaz grubuna aktarır. NADH dehidrojenaz **prostetik grup** olarak **FMN** kullanır.
- Aynı zamanda Krebs Döngüsü'nde **süksinat dehidrojenaz** basamağı ve beta-oksidasyonun ilk tepkimesi olan **açil- KoA dehidrojenaz** basamağında oluşan **$FADH_2$'de elektron transport zincirine hidrojen iyonu verebilir.**



Elektron transport zinciri

3. Elektron transfer zincirinde, elektronların oksijene transferi aşağıdaki enzim komplekslerinden hangisi aracılığıyla olur? (Nisan-2013)

A) Kompleks I
B) Kompleks II
C) Kompleks III
D) Kompleks IV
E) Kompleks V

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, elektron transport zincirinde elektron akış sırası ve oksijene direkt elektron verebilen tek taşıyıcının kompleks IV olduğunun bilinmesidir.

- **ETZ;**
  - ✓ **Mitokondri iç zarında** meydana gelir ve vücutta yakıtlardan elde edilen **elektronların oksijene** iletilmelerindeki **son ortak yoldur**.
  - ✓ Elektron transportu ve oksidatif fosforilasyon ile **ATP sentezi** vücudun **mitokondri taşıyan** tüm hücrelerinde sürekli bir şekilde meydana gelir.
  - ✓ **NADH+H** ve **$FADH_2$ üzerindeki elektron çiftleri**, protonlarıyla beraber kompleks I ve kompleks II'den **koenzim Q'ya aktarılır.**
  - ✓ **Elektronları çift** olarak **alan koenzim Q**, elektronları **tek tek taşıyan sitokromlara** aktarır.
  - ✓ **Elektronlar** ETZ'de **Koenzim Q'dan sitokrom b, c_1, c** ve **a + a_3 'e doğru** ilerler.
  - ✓ **Sitokrom a + a_3 (Kompleks IV, Sitokrom oksidaz);** Bu moleküldeki hem halkasının demiri **moleküler oksijen** ile **direkt** olarak **reaksiyona girebilen** bir serbest bağ yapısına sahip olan yegane **elektron taşıyıcısıdır.** Bu enzim yapısında **bakır atomları içerir.** Aynı zamanda bir hem-protein olduğundan demir de bulundurur.

4. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon hızını arttıran aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2001)

A) Oligomisin
B) ATP
C) ADP
D) Atraktilozit
E) Dinitrofenol

Doğru cevap: C

Soruda, düşük enerjiyi temsilen ADP yüksekliğinin elektron transport zinciri üzerinde inhibisyon yaptığının bilinmesi amaçlanmıştır.

- **ETZ'nin hızı dört faktörle kontrol edilir;**
  1- ADP düzeyi
  2- NADH+H / NAD^+ oranı
  3- Parsiyel oksijen basıncı
  4- Proton gradiyenti
  - ✓ Bunlardan, **en önemlisi ADP düzeyidir. ADP** ve **Pi** konsantrasyonu **arttığında,** elektron transport **hızı artar.**
  - ✓ **NADH+H / NAD^+ oranı yüksek** ise, **TCA döngüsü inhibe** olur, buna bağlı olarak elektronların oksijene akışı da inhibe olur.
  - ✓ **Parsiyel oksijen basıncının azalması** veya **proton gradiyentinin bozulması** da elektron transport hızını **yavaşlatır.**
- **Oligomisin;** ATP sentazın sap kısmına **(F_0) bağlanarak H^+ kanalını kapatır** ve protonların mitokondri matriksine tekrar girişini önler. Bu ilaç varlığında pH ve elektriksel fark ortadan kaldırılamadığı için hem **ETZ inhibe** olur, hem de **ATP üretimi durur.**
- **Atraktilozit;**
  - ✓ Mitokondri iç zarında, sitozolde ADP ve Pi alıp ATP sentezinin meydana geldiği matrikse taşıyan bir sistem **(ADP/ATP nükleotit translokaz)** mevcuttur.
  - ✓ ADP/ATP nükleotit translokaz taşıma sistemi bitkisel bir toksin olan **atraktilosit (+Bongkreik asit)** ile **inhibe** olur.
  - ✓ Böylece intramitokondriyal ADP miktarı azalır ve ATP sentezi durur.
- **Dinitrofenol;**
  - ✓ Lipofilik bir proton taşıyıcı olan **2,4-dinitrofenol**, mitokondri iç zarının protonlara olan permeabilitesini arttırarak, proton gradiyentini azaltır.

✓ Böylece gerekli **membran potansiyeli oluşamaz.**
✓ 2,4-dinitrofenol, proton farkı oluşturmaksızın ETZ'nin hızlı bir şekilde devam etmesini sağlarken, **ATP üretilmesini engeller.**
✓ Dinitrofenol varlığında elektronlar NADH'tan oksijene taşınır, ancak ATP sentezi olmaz. Dolayısıyla ATP/ADP oranı düşer.
✓ Elektron transportu ile üretilen **enerji** ATP'ye dönüşemediği için **ısı** olarak salınır.

5. Bir hücrenin mitokondrisinde ATP / ADP ve NADH+H / NAD+ oranları yüksek ise hangisi <u>beklenmez</u>? (Nisan- 1997)

A) Elektronların oksijene akışının hızlanması
B) Oksidatif fosforilasyon hızının azalması
C) İzositrat dehidrojenazın aktivitesinin azalması
D) Asetil-KoA'nın oksidasyonunun azalması
E) Sitoplazmaya sitrat taşınmasının hızlanması

Doğru cevap: A

Soruda, yüksek enerjinin elektron transport zinciri üzerinde inhibisyon yapıcı etkiye sahip olduğunun bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Trikarboksilik asit döngüsü** başlamadan önce, **ilk kontrol basamağı**, pirüvattan asetil-koenzim A'nın oluştuğu basamaktır. Bu reaksiyonu katalizleyen **pirüvat dehidrojenaz** enzim kompleksi; **ATP, asetil-KoA** ve **indirgenmiş NADH+H** tarafından **inhibe edilir.**
- **ATP** ve **NADH+H oranı yüksek** olduğunda **TCA** döngüsü **inhibe olur.** Dolayısıyla **elektronların oksijene akışı yavaşlar.**
- **ATP / ADP oranı yüksekse** oksidatif fosforilasyon ve **TCA döngüsü yavaşlar.** Yani **izositrat dehidrojenaz aktivitesi** ve **asetil-KoA'nın oksidasyonu azalır.**
- Sitoplazmaya **sitrat taşınması** ise **hızlanır.** Çünkü enerjiden zengin durumda, yağ asit biyosentezi için gerekli olan asetil-KoA'lar mitokondriden sitozole, sitrat şeklinde çıkar.

6. Biyolojik oksidasyonlarda aşağıdaki elektron taşıyıcılarından hangisi elektronları tek tek taşıyarak görev yapar? (Nisan-2002)

A) FADH2
B) NADH+H
C) Koenzim Q
D) NADPH+H
E) Sitokrom c

Doğru cevap: E

Soruda, elektron transport zincirinde elektron transferi ile ilgili temel bir bilginin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Biyolojik oksidasyon reaksiyonlarından **açığa çıkan elektronlar, ETZ'ne NADH+H** ve **$FADH_2$ üzerinden girer.**
- **NADH+H** ve **$FADH_2$** üzerindeki elektron çiftleri, **protonlarıyla beraber kompleks I** ve **kompleks II'den koenzim Q'ya aktarılır.**
- **Elektronları çift olarak alan koenzim Q, elektronları tek tek taşıyan sitokromlara aktarır.**

7. İzositrattan sağlanan elektronlar mitokondride elektron transfer zincirine nereden katılırlar? (Nisan-1997)

A) Koenzim Q
B) NADH dehidrojenaz
C) Sitokrom b
D) Sitokrom c
E) Sitokrom oksidaz

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, izositrat dehidrojenaz enzimatik reaksiyonu ile NADH+H açığa çıktığını ve bu NADH+H'ın ETZ'ne kompleks I'den girdiğinin bilinmesidir.

- **Trikarboksilik asit döngüsünde**, üç reaksiyonda **NADH+H** oluşmaktadır;
  - ✓ **İzositrat dehidrojenaz**
  - ✓ **Alfa- ketoglutarat dehidrojenaz**
  - ✓ **Malat dehidrojenaz** basamaklarıdır.
- Süksinattan fumarat oluşan basamakta görevli olan **süksinat dehidrojenaz** ise **$FADH_2$** üretmektedir.
- **NADH+H'lar** NADH dehidrojenaz da denilen **kompleks I** basamağından **ETZ'ne** katılır. Dolayısı ile izositrattan sağlanan elektronlar, elektron transport zincirine NADH+H dehidrojenaz aşamasında katılır.
- **Süksinat dehidrojenaz** basamağında üretilen elektronlar ise **$FADH_2$ üzerinden, koenzim Q'ya** aktarılarak elektron transport zincirine katılır.

"Elektron transport zinciri reaksiyonları" başlıklı şekile bakınız.

8. Elektron transport zincirindeki yapılardan hangisi protein <u>içermez</u>? (Eylül-2002)

A) Sitokrom aa3
B) Süksinat dehidrojenaz
C) Sitokrom c
D) Koenzim Q
E) NADH-koenzim Q redüktaz

Doğru cevap: D

Soruda, elektron transport zinciri ile ilgili çok temel bir bilginin, yani ETZ'de tek lipit yapılı elektron taşıyıcının KoQ olduğunun bilinmesi istenmektedir.

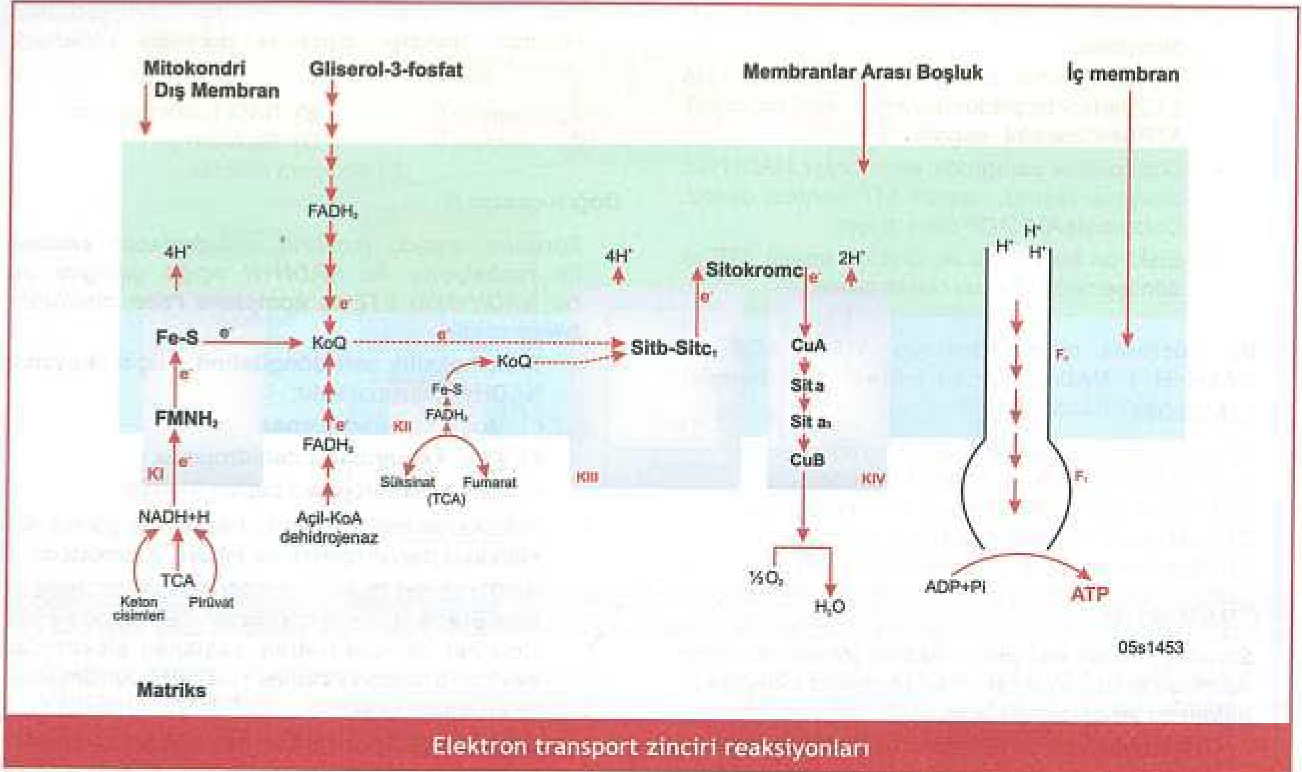
- **Koenzim Q;**
  - ✓ ETZ'de **lipit yapılı** tek elektron taşıyıcıdır.
  - ✓ Uzun bir izoprenoit kuyruğu olan bir kinon türevi olup **lipit yapıdadır.**
  - ✓ Elektronları hem **NADH2 dehidrojenaz** tarafından oluşturulmuş $FMNH_2$' den yani **kompleks I'den,** hem de **süksinat dehidrojenaz** (kompleks II) ve **açil-KoA dehidrojenaz** tarafından oluşturulmuş olan **$FADH_2$ 'den alabilir.**

9. Elektron transport sisteminin aşağıdaki elemanlarından hangisi enzim olarak <u>değerlendirilmez</u>? (Eylül-2007)

A) Kompleks I
B) Kompleks II
C) Kompleks III
D) Sitokrom oksidaz
E) Sitokrom c

Doğru cevap: E

Soruda, elektron transport zinciri ile ilgili çok temel bir bilginin bilinmesi amaçlanmaktadır. Kompleks I-V enzimdir, ancak sitokrom c elektron taşımada görevli bir hem proteindir.



Elektron transport zinciri reaksiyonları

Elektron transport zincirinin protein komponentleri			
Enzim Kompleksi	Ağırlığı	Alt birim sayısı	Prostetik grup
I. NADH dehidrojenaz	850	>25	FMN, Fe-S
II. Süksinat dehidrojenaz	140	4	FAD, Fe-S
III. Ubikinon-sitokrom c oksidoredüktaz	250 - 13	10 - 1	Hem, Fe-S, Hem
IV. Sitokrom oksidaz	160	6-13	Hem, bakır
V. ATP sentaz		12	

- **Üstteki tablodan da görüleceği gibi;**
  - ✓ Kompleks I (NADH dehidrojenaz)
  - ✓ Kompleks II (Süksinat dehidrojenaz)
  - ✓ Kompleks III (Ubikinon – sitokrom c oksidoredüktaz)
  - ✓ Kompleks IV (Sitokrom oksidaz) **enzimdir.**
- **Sitokrom c**, küçük bir **Hem proteini** olup **demir** içerir. Diğer elektron taşıyıcılardan farklı olarak **hareketli** bir proteindir. Sitokrom c, elektronları **kompleks III'ten kompleks IV'e** taşır. Tek başına **enzim olarak değerlendirilemez.**

10. Mitokondri elektron transport zincirinin bozulmasının <u>en önemli</u> metabolik sonucu aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2010)

A) NADPH üretiminde artma
B) NADH+H oksidasyonunda artma
C) O_2'nin H_2O'ya indirgenmesinde artma
D) NAD^+ yenilenmesinde azalma
E) FAD^+ indirgenmesinde azalma

Doğru cevap: D

Soruda, elektron transport zincirinin inhibisyonu durumunda gerçekleşen olaylar sorgulanmaktadır.

- **NADPH, pentoz fosfat yolu** ve **malik enzim** tarafından üretilir. NADPH'ın **ETZ** ve **ATP üretimi** ile hiçbir **ilişkisi yoktur.**
- Elektron transport zincirinin **(ETZ) inhibisyonu durumunda;**
  - ✓ NADH+H'lar elektronlarını ETZ'ne veremez ve tekrar **NAD^+ oluşamaz.**
  - ✓ ETZ çalışmadığı için $NADH^+H$ okside olamaz, böylece NAD^+ azalır. Yani en önemli metabolik sonuç **NAD^+ yenilenmesinde azalmadır.**
  - ✓ ETZ inhibitörleri varlığında **O_2**, ETZ üzerinden elektron alamayacağı için **H_2O'ya indirgenemez.**
  - ✓ $FAD^{+'}$ nin $FADH_2$'ye indirgenmesi ETZ'de kompleks II tarafından gerçekleşir. **Malonat** varlığında, bu reaksiyon inhibe olur. Dolayısı ile sadece malonat **varlığında FAD^+ indirgenmesinde azalma** görülebilir. Ancak soruda ETZ inhibitörerinin genel olarak **en önemli metabolik sonucu** sorulduğu için cevap **NAD^+ yenilenmesinde azalmadır.**

11. Mitokondride ATP sentezini inhibe eden, fakat solunum zincirinde elektron akışına doğrudan etkisi <u>olmayan</u> aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1996, Eylül-1997, Nisan-1998, Eylül-2000, Nisan-2004)

A) Dinitrofenol
B) Karbonmonoksit
C) Antimisin
D) Rotenon
E) Hidrojen sülfür (H2S)

Doğru cevap: A

2, 4-Dinitrofenol TUS'da sıkça sorulmuş olan bir ayırıcı olup, soruların amacı bu maddenin ETZ'de elektron akışı üzerinde inhibisyon yapmadan ATP sentezini inhibe ettiğinin bilinmesidir.

- **Ayırıcılar (Uncoupler):**
  - ✓ 2,4-Dinitrofenol
  - ✓ Yüksek doz aspirin
  - ✓ Dikumarol
  - ✓ Klorkarbonilsiyanit fenilhidrazon (CCCP) gibi maddeler **mitokondri iç zarının protonlara olan permeabilitesini arttırarak** elektron transportu ile oksidatif fosforilasyon ayrılabilir. Bu gibi maddelere ayırıcılar denir.
  - ✓ Lipofilik bir proton taşıyıcı olan **2, 4-dinitrofenol,** proton farkı oluşturmaksızın **elektron transportunun hızlı bir şekilde devam etmesine** ancak **ATP üretilmesine engel olur**.
  - ✓ Elektron transportu ile üretilen **enerji** ATP sentezinde kullanılmak yerine **ısı olarak salınır**.
  - ✓ Yüksek dozlarda **aspirin** ve diğer salisilatların alımı **oksidatif fosforilasyonu ayırır**. Bu da bu ilaçların toksik dozlarda alınmasından sonra görülen **yüksek ateşi** açıklar.
  - ✓ Bazı hayvanlarda bulunan kahverengi yağ dokusunda, **termogenin** adı verilen **fizyolojik** bir **ayırıcı** bulunmaktadır.
    Termogenin, bu **hayvanların ısınmasında** görev almaktadır.

Elektron akışını inhibe eden başlıca önemli ETZ inhibitörleri

İnhibitör	Elektron Akışındaki İnhibisyon Bölgesi
Rotenon, Amobarbital, Sekobarbital Pierisidin A	Kompleks I → Koenzim Q (Ubikinon)
Tenoyiltrifloroaseton (TTFA) Karboksin	Kompleks II → Koenzim Q
Malonat	Süksinat dehidrojenaz (KII) (Yarışmalı inhibisyon)
Dimerkaprol (BAL) Antimisin A	Sitokrom b → Sitokrom c_1 (KIII inhibisyonu)
Siyanür Karbonmonoksit Hidrojen sülfür Sodyum azit	Sitokrom $a+a_3$→Oksijen (KIV inhibisyonu)

12. Dinitrofenol bulunan bir ortamda mitokondrideki elektron transportu ve oksidatif fosforilasyon ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Eylül-2002)

A) ATP/ADP oranı azalmıştır.
B) Mitokondrinin iç ve dış zarları arasındaki proton gradiyenti artar.
C) Gerekli membran potansiyeli oluşamaz.
D) Enerjinin büyük kısmı ısı enerjisi olarak kaybedilir.
E) Elektron transferi olur ancak ATP sentezlenemez.

Doğru cevap: B

Soruda, elektron transport zinciri üzerinde ayırıcı etkiye sahip olan 2,4-dinitrofenolün etki mekanizmasının bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Bir önceki sorunun açıklamasında olduğu gibi;**
  - ✓ **2,4-Dinitrofenol** gibi ayırıcı olan maddeler mitokondri iç zarının protonlara olan permeabilitesini arttırarak **proton gradiyentini azaltırlar**.
  - ✓ Böylece gerekli olan **membran potansiyeli oluşamaz**.
  - ✓ 2,4- Dinitrofenol, proton farkı oluşturmaksızın elektron transportunun hızlı bir şekilde devam etmesine ancak **ATP üretilmesine engel olur**.
  - ✓ Elektronlar $NADH^+H$'tan oksijene taşınır, ancak ATP sentezi olmaz, dolayısıyla **ATP/ADP oranı** düşer. Elektron transportu ile üretilen **enerji** ATP'ye dönüşemediği için **ısı** olarak salınır.

13. Barbitüratlar elektron transport zincirini hangi aşamada inhibe ederler? (Nisan-2006)

A) Kompleks I→ Koenzim Q
B) Kompleks II→III
C) Kompleks III→IV
D) Kompleks IV → Koenzim Q
E) ATP sentaz

Doğru cevap: A

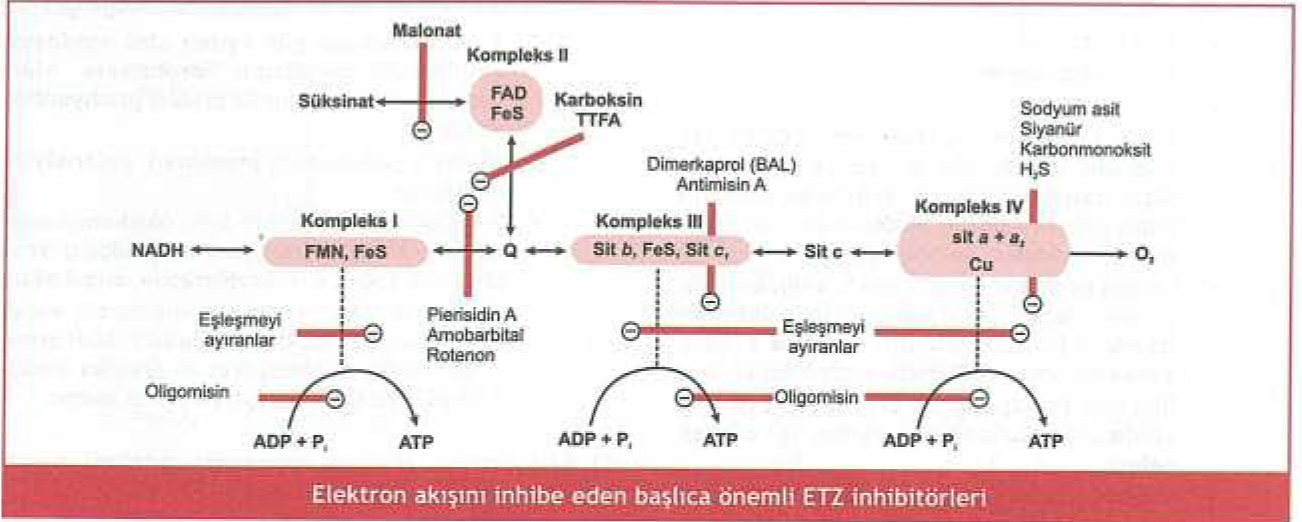
Sorunun amacı, ETZ inhibitörlerinin etki ettiği inhibisyon bölgesinin bilinmesidir.

- Sorunun orjinalinde doğru olarak açıklanan seçenek, barbitüratların **Kompleks I'den Kompleks II'ye** elektron inhibisyonu yaptığı şeklindeydi. Ancak soru özensiz hazırlanmış olup Kompleks I ile II arasında elektron alışverişi yoktur.
- Barbitüratlar, **kompleks I'den koenzim Q' ya** elektron akışını durdurmaktadır. Soru doğru şekliyle yeniden düzenlenmiştir.

"Elektron akışını inhibe eden başlıca önemli ETZ inhibitörleri" başlıklı şekile bakınız.

Elektron akışını inhibe eden başlıca önemli ETZ inhibitörleri

İnhibitör	Elektron Akışındaki İnhibisyon Bölgesi
Rotenon, Amobarbital, Sekobarbital Pierisidin A	Kompleks I → Koenzim Q (Ubikinon)
Tenoyiltrifloroaseton (TTFA) Karboksin	Kompleks II → Koenzim Q
Malonat	Süksinat dehidrojenaz (KII) (Yarışmalı inhibisyon)
Dimerkaprol (BAL) Antimisin A	Sitokrom b → Sitokrom c_1 (KIII inhibisyonu)
Siyanür Karbonmonoksit Hidrojen sülfür Sodyum azit	Sitokrom $a+a_3$→Oksijen (KIV inhibisyonu)



Elektron akışını inhibe eden başlıca önemli ETZ inhibitörleri

14. İyonoforlar varlığında, mitokondride aşağıdakilerden hangisi görülmez? (Aralık-2010)

A) Mitokondri iç zarından iyon geçişi artar.
B) Fonksiyonel H+ gradienti oluşmaz.
C) Tüketilen oksijen başına ATP sentezi artar.
D) Oksidasyon ile fosforilasyon birbirinden ayrılır.
E) Membran potansiyeli azalır.

Doğru cevap: C

Soruda, iyonoforların etki mekanizmasının bilinmesi istenmektedir.

- **İyonoforlar;**
  - ✓ Spesifik katyonlarla kompleks oluşturabilen ve bu yolla biyolojik membranlardan transportunu kolaylaştıran moleküllerdir.
  - ✓ En belirgin özellikleri **lipofilik** karakter taşımalarıdır.
  - ✓ **İç mitokondri membranında potansiyel farkı azalır** ve **ATP sentezi durur**. Dolayısı ile bu soruda iyonoforların varlığında hangisi görülmez diye sorduğu için, **cevap; tüketilen oksijen başına ATP sentezi artar.**
  - ✓ **Valinomisin,** mitokondriyal membrandan **potasyum iyonu** geçişini kolaylaştırarak **mitokondri iç ve dıştaki membran potansiyelini değiştirir.**
  - ✓ **Nigerisin, potasyum iyonları için iyonofordur,** ancak **beraberinde hidrojen iyonlarını da** etkiler. **valinomisin** ve **nigerisin beraber bulunduğunda** hem membran potansiyeli hem de **pH gradiyenti bozulduğundan fosforilasyon tamamen inhibe** olur.

15. Aşağıdakilerden hangisi elektron transport sisteminde elektronların sitokrom a+a_3'ten oksijene transferini önler? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Amital
B) Rotenon
C) Dimerkaprol
D) Pierisidin A
E) Siyanit

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Siyanür ve karbonmonoksit zehirlenmesinde ortak mekanizma aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1998, Eylül-1999, Eylül-2009, 2016 Eylül BENZERİ)

A) Oksijenin hemoglobinden ayrılmasının zorlaşması
B) Sitokrom oksidaz inhibisyonu
C) Na+, K+ - ATPaz inhibisyonu
D) Koenzim Q inhibisyonu
E) Karaciğer enzimlerinde inhibisyon

Doğru cevap: B

Soruda, karbonmonoksit ve siyanürün ETZ üzerinde inhibisyon yaptığı etki bölgesinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Karbonmonoksit** ve **siyanür**, kompleks IV inhibitörü olup, **sitokrom oksidazın (sitokrom a+a_3) oksijene** elektron akışını inhibe ederler.

"Elektron akışı üzerinden inhibisyon yapan başlıca ETZ inhibitörleri" başlıklı şekile bakınız.

Elektron akışını inhibe eden başlıca önemli ETZ inhibitörleri

İnhibitör	Elektron Akışındaki İnhibisyon Bölgesi
Rotenon, Amobarbital, Sekobarbital Pierisidin A	Kompleks I → Koenzim Q (Ubikinon)
Tenoyiltrifloroaseton (TTFA) Karboksin	Kompleks II → Koenzim Q
Malonat	Süksinat dehidrojenaz (KII) (Yarışmalı inhibisyon)
Dimerkaprol (BAL) Antimisin A	Sitokrom b → Sitokrom c_1 (KIII inhibisyonu)
Siyanür Karbonmonoksit Hidrojen sülfür Sodyum azit	Sitokrom a+a_3→Oksijen (KIV inhibisyonu)

16.

I. NADH dehidrojenaz
II. Koenzim Q
III. Sitokrom c
IV. Sitokrom $a+a_3$

Yukarıdaki elektron transfer zinciri bileşenlerinden hangisi rotenon varlığında indirgenmiş halde bulunur? (Nisan 2014 Orijinal)

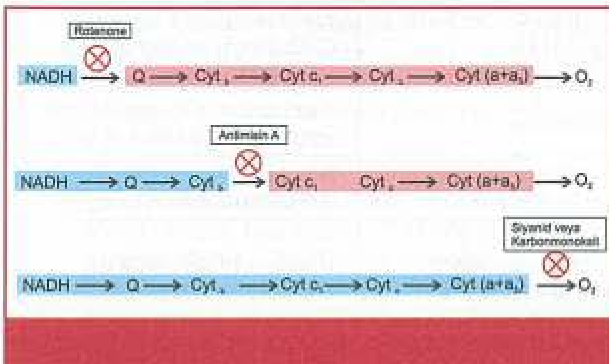
A) Yalnız I B) Yalnız IV
C) III-IV D) I-II-III
E) II-III-IV

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki ajanlardan hangisinin varlığında NADH dehidrojenaz indirgenmiş haldedir ve oksidatif fosforilasyonda ubikinona elektron transferini önlenir?** (Mayıs-2011, 2014 Nisan BENZERİ)
>
> A) Siyanit B) Atraktilozit
> C) Rotenon D) Oligomisin
> E) Termogenin
>
> ***Doğru cevap: C***

Soruda, elektron transport zincirini (ETZ) inhibe eden bileşiklerin neler olduğu ve bunların etkili oldukları basamakların bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Rotenon;**
  - ✓ Balık zehiri olup kompleks I (NADH dehidrojenaz) üzerindeki elektronların ubikinona (koenzim Q) transferini önler.
  - ✓ ETZ'nin herhangi bir noktasında bir blok olursa **bloktan önceki** tüm **taşıyıcılar elektronlarını veremedikleri için indirgenmiş (redükte)** halde iken, **bloktan sonraki taşıyıcılar** ise **elektron alamadıkları** için **yükseltgenmiş (okside)** halde bulunur.
  - ✓ Bu geçişi aynı zamanda amobarbital ve pierisidin A inhibe eder.
  - ✓ Bu bileşikler kompleks II'deki (süksinat dehidrojenaz) elektronların ubikinona geçişini etkilemezler (Bakınız: 16.sorudaki tablo ve şekil).
  - ✓ ETZ'nin herhangi bir noktasında bir blok olursa (Şekil), bloktan önceki (mavi) tüm taşıyıcılar elektronlarını veremedikleri için indirgenmiş (redükte) halde iken, bloktan sonrakiler (pembe) taşıyıcılar ise elektron alamadıkları için yükseltgenmiş (okside) halde bulunur.



- **Siyanit,** sitokrom oksidazla (kompleks IV) birleşir ve elektronların O_2'ne transferine engel olur.
- **Atraktilozit,** bitki toksinidir ve iç mitokondri membranındaki adenin-nükleotit taşıyıcısını inhibe eder.
- **Oligomisin,** ATP sentaz kompleksini inhibe ederek oksidasyon ve fosforilasyonu tamamen bloke eder.
- **Termogenin,** kahverengi yağ dokusunda bulunan bir proteindir, oksidasyon ve fosforilasyonu birbirinden ayırır (eşleşmeyi ayırıcı bir ajan).
- **Koenzim Q,** elektronların elektron transport zincirindeki **tek lipit yapılı molekül olup, elektronların ilk toplanma noktasıdır. Hareketli** bir elektron **taşıyıcısıdır.**
- **Sitokrom c, hareketli** bir elektron **taşıyıcısıdır. Kompleks III ile Kompleks IV arasında** elektron taşımakla görevlidir.
- **Sitokrom a+a3, kompleks IV** bünyesinde bulunur.

17. Aşağıdakilerden hangisi ADP'nin mitokondri içine girişini, ATP'nin mitokondri dışına çıkışını inhibe ederek oksidatif fosforilasyonu inhibe eder? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Antimisin A B) Dimerkaprol
C) Atraktilozit D) Malonat
E) Siyanür

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki inhibitörlerden hangisi elektron transfer tepkimelerinde adenin nükleotit translokazı inhibe eder?** (Eylül-2011, Ağustos 2017 BENZERİ)
>
> A) Karbonmonoksit B) Antimisin A
> C) Aurovertin D) Atraktilozit
> E) Termogenin
>
> ***Doğru cevap: D***

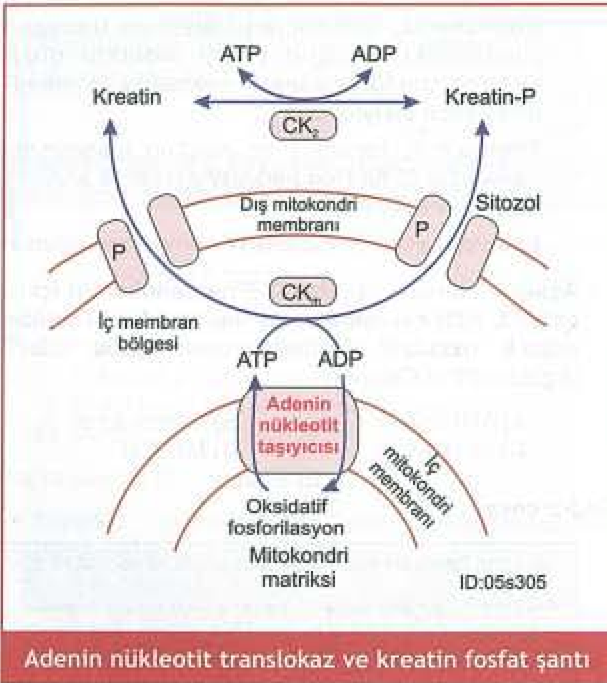
Soruda, elektron transport zincir inhibitörleri ve ATP sentaz inhibitörlerinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Mitokondri iç zarında, sitozolden ADP ve Pi alıp ATP sentezinin meydana geldiği matrikse taşıyan bir sistem **(ADP/ ATP nükleotit translokaz)** mevcuttur (Şekil). Bu taşıyıcı bitkisel bir toksin olan **atraktilosit** (+ Bongreik asit) ile güçlü bir şekilde **inhibe edilir.** Böylece intramitokondriyal ADP miktarı azalır ve ATP sentezi durur.
- **BAL (dimerkaprol)** ve **antimisin A → Sit b'den c'ye elektron taşınmasını bloke** eder (kompleks III)
- **Siyanür, karbonmonoksit, hidrojen sülfür, sodyum azit → Sitokrom oksidazı** (Kompleks IV) inhibe eder. **Sitokrom $a+a_3$'den** oksijene elektron geçişini engeller.
- Kompleks V (ATP sentaz kompleksi): ATP sentaz kompleksi veya F0/F1 cisimciği mitokondri iç zarına yerleşmiş bir proteindir.
- **F0 alt ünitesi** 4 subünitten oluşmuş bir transmembran proteinidir ve tüm iç zar boyunca uzanır. Proton kanalı olan, **hidrojeni intermembraner aralıktan mitokondri matriksine gönderen** yapı F0 cisimciğidir. **F1 cisimciği** bir sapla F0 cisimciğine bağlanır ve mitokondri matriksine doğru uzanır. F1 cisimciği 5 alt üniteden oluşan bir proteindir. Asıl

ATP sentezi F1 cisimciğinde **gerçekleşmekte**dir. F0 kompleksi oligomisin ve venturosidin ile bloke olurken. F1 cismi **aurovertin** ile bloke olmaktadır.

- Bazı hayvanlarda, **kahverengi yağ dokusu**nda bulunan **termogenin, fizyolojik bir ayırıcı** olup bu hayvanların ısınmasında görev almaktadır.
- **Malonat,** süksinat ile yarışarak **süksinat dehidrojenazı inhibe eder.**

"Başlıca önemli ETZ inhibitörleri" başlıklı tabloya bakınız.



Adenin nükleotit translokaz ve kreatin fosfat şantı

18. Aşağıdakilerden hangisi elektron transport zincirinde proton akışını ATP sentaz enziminin F_0 bileşeni üzerinden inhibe eder? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Valinomisin
B) Oligomisin
C) Rotenon
D) Karbonmonoksit
E) Siyanit

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıda verilen elektron transport zinciri (ETZ) inhibitörü - etki mekanizması eşleştirmelerinden doğru olanı hangisidir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Oligomisin – Kompleks V F0 inhibisyonu
B) Valinomisin – Kompleks V F1 inhibisyonu
C) Karbonmonoksit – Kompleks III'den sitokrom c'ye elektron transferinin inhibisyonu
D) Rotenon – Kompleks II'den Koenzim Q'ya elektron transferinin inhibisyonu
E) Siyanit – Süksinat dehidrojenaz (KII)'da yarışmalı inhibisyon

Doğru cevap: A

Vücutta enerjinin elde edildiği ana yolaklardan biri olan elektron transport zinciri (ETZ) basamaklarında yer alan moleküllerin ve fonksiyonlarının bilinmesinin yanında bu basamaklarda elektron akışını inhibe eden inhibitörlerin bilinmesi daha önceki sınavlarda sorgulanmıştı. Oligomisinin F0 inhibitörü oluşu üzerinde ısrarla durulan mutlak bir sorusal noktaydı. Sorunun amacı; ETZ'de kompleks V'i oluşturan F0 komponentinin inhibitörünün bilinmesidir.

- **Kompleks V, F_0 ve F_1 cisimciği olarak iki bölümden oluşur. F_0 protonların zarlar arası alandan matrikse aktığı bir kanalken, F_1 cisimciği enerji dönüşümünün gerçekleştiği bölümdür.**
- **Oligomisin;** elektron transport zincirinde proton akışını ATP sentaz enziminin F0 bileşeni üzerinden inhibe eder.
- **Valinomisin;** mitokondriyal membrandan potasyum iyonu geçişini kolaylaştırarak mitokondri iç ve dıştaki membran potansiyelini değiştiren bir iyonofordur.
- **Karbonmonoksit ve siyanit;** Kompleks IV'den oksijene elektron transferini önler.
- **Süksinat dehidrojenaz;** (KII)'da yarışmalı inhibisyona neden olan molekül ise malonattır.
- **Rotenon;** Kompleks I'den Koenzim Q'ya elektron transferini önler.

"Başlıca önemli ETZ inhibitörleri" başlıklı tabloya bakınız.

19. Aşağıdaki inhibitörlerden hangisi, solunum zincirine FADH2 üzerinden elektron aktarılmasını bloke eder? (Nisan 2013)

A) Barbitüratlar
B) Karbonmonoksit
C) Atraktilozit
D) Dimerkaprol
E) Malonat

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, TUS'da sıkça sorulan Elektron transport zinciri inhibitörlerinin etki yerleri ve mekanizmalarının bilinmesidir.

- **Malonat → Yapısal olarak süksinata benzer.** $FADH_2$ üreten **kompleks II'yi** yani süksinat dehidrojenazı yarışmalı olarak **inhibe eder.**

Başlıca önemli ETZ inhibitörleri

Elektron Akışı Üzerinde İnhibisyon Yapanlar	
İnhibitör	**Etki Mekanizması**
• Amobarbital, Sekobarbital • Rotenon • Pierisidin A	Kompleks I'den koenzim Q (Ubikinon)'ya elektron transferini önler.
• Tenoyiltrifloroaseton (TTFA) • Karboksin	Kompleks II'den koenzim Q (Ubikinon)'ya elektron transferini önler.
• Malonat	Süksinat dehidrojenaz (KII)'da yarışmalı inhibisyon
• Dimerkaprol (BAL) • Antimisin A	Kompleks III'ten sitokrom c'ye elektron transferini önler.
• Siyanür, Karbonmonoksit • Hidrojen sülfür, Sodyum azit	Kompleks IV'den oksijene elektron transferini önler.

Başlıca önemli ETZ inhibitörleri (devamı)	
Elektron Akışı Üzerinde İnhibisyon Yapanlar	
ATP Sentaz İnhibitörleri	
• Oligomisin, Venturosidin	Protonların ATP sentaz kompleksinin F0 kanalından akışının inhibisyonu
• Aurovertin	F1 inhibisyonu
Adenin Nükleotit Translokaz İnhibitörleri	
• Atraktilozit, Bongkreik asit	ADP/ATP nükleotit translokaz inhibisyonu
İyonoforlar	
• Valinomisin	Potasyum iyonoforu
• Nigerisidin	Potasyum ve hidrojen iyonoforu
Eşleşmeyi Ayıranlar	
• 2,4-Dinitrofenol • Yüksek doz Aspirin • Klorkarbonilsiyanit fenilhidrazon (CCCP) • Dikumarol • Termogenin • Tiroksin • Halotan ve Eter	İki membran arasındaki proton gradientini ortadan kaldırarak etki ederler

20. Glikolizde gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz reaksiyonuyla elde edilen hidrojen ve elektronlar elektron transport zincirine nereden katılır? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Sitokrom b
B) Sitokrom c oksidaz
C) NADH dehidrojenaz
D) Kompleks III
E) Süksinat KoQ redüktaz

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> Glikolizde gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz basamağında açığa çıkan elektronlar karaciğer dokusunda elektron transport zincirine nereden girer? (Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) Kompleks I
> B) Kompleks II
> C) Koenzim Q
> D) Kompleks III
> E) Kompleks IV
>
> *Doğru cevap: A*

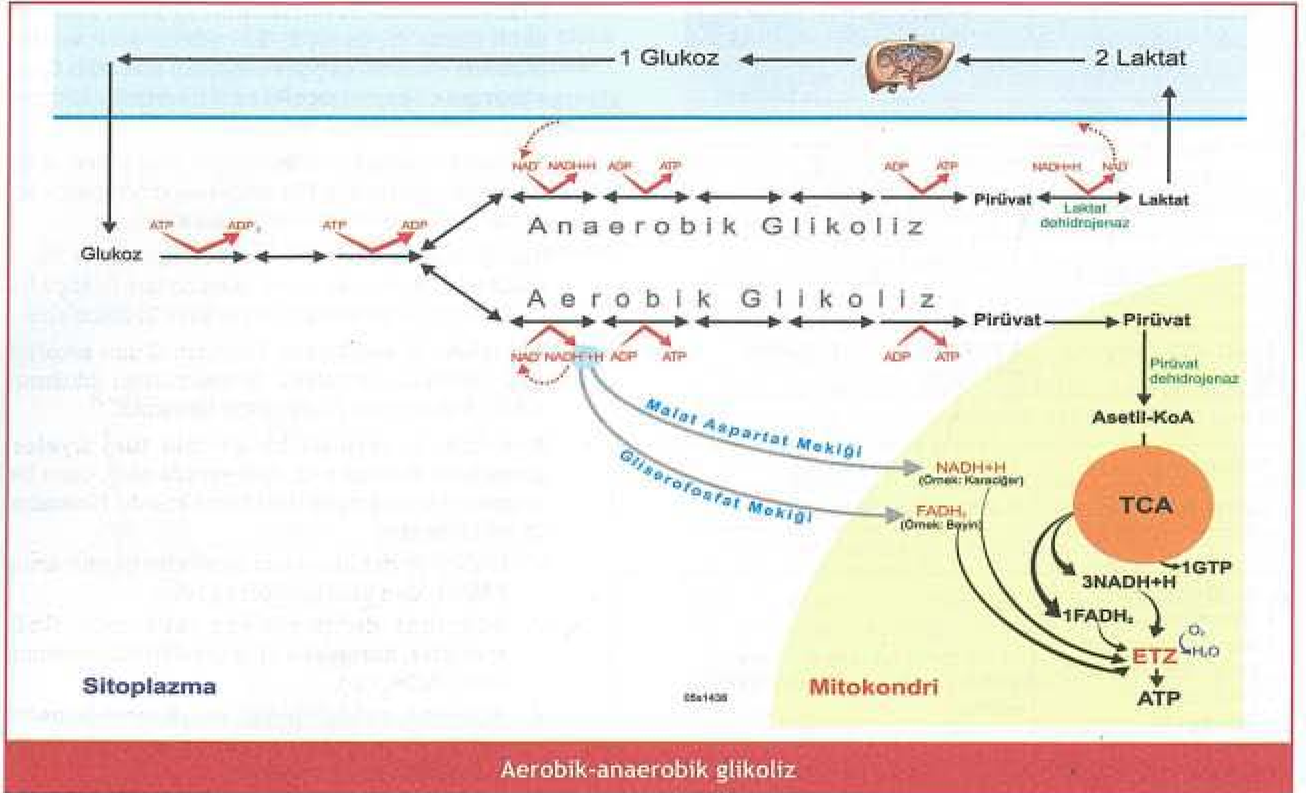
Sorunun amacı, glikolizde tek oksido-redüksiyon basamağı olan gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz basamağında NADH+H⁺ üretildiği ve bu maddenin elektron transport zincirine giriş yaptığı yerin bilinmesidir.

- **Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz** basamağı glikolizin 6. reaksiyonu olup; buradan itibaren **enerji üretim fazı başlar.** Gliseraldehit-3-fosfatın, **gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz** ile 1,3-bifosfogliserata dönüşmesi glikolizdeki **oksido-redüksiyon** reaksiyonudur. Bu reaksiyonda **sitozolik NADH+H⁺ üretilmektedir.** Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz, **iyodoasetat ile inhibe olur.**
- **ETZ kompleksleri mitokondri iç zarın üzerinde sabit** olarak yerleşmiştir. Bu nedenle kompleksler arasında elektron geçişini sağlayan **koenzim Q** ve **sitokrom c** olmak üzere **iki adet hareketli elektron taşıyıcı** mevcuttur.
- Bunlardan **koenzim Q kompleks I** ve **II'den** aldığı elektronları **kompleks III'e, sitokrom c** ise **kompleks III'den** aldığı elektronları **kompleks IV'e aktarır.**
- **Kompleks I ve II**, iki farklı elektron donöründen NADH+H⁺ (kompleks I) ve süksinattan (kompleks II) Koenzim Q'ya elektron transferini katalize eder.
- **Kompleks III** elektronları Koenzim Q'dan sitokrom c'ye taşırken, **kompleks IV** elektronları sitokrom c'den oksijene taşıyarak zinciri tamamlar.
- **Koenzim Q dışında** bu zincirin **tüm üyeleri proteindir. Koenzim Q, lipit yapıda** olup, uzun bir izoprenoit kuyruğu olan bir kinon türevidir. **Koenzim Q, elektronları;**
  - ✓ **NADH+H⁺ dehidrojenaz** tarafından oluşturulmuş **$FMNH_2$'den** yani **kompleks I**'den
  - ✓ **Süksinat dehidrojenaz (süksinat KoQ redüktaz, kompleks II)** tarafından oluşturulmuş olan **$FADH_2$**'den
  - ✓ **Açil-KoA dehidrojenaz** ve **gliserol-3-fosfat dehidrojenaz** basamağı tarafından oluşturulmuş olan **$FADH_2$**'den alabilir.
- **Glikoliz sitozol**de gerçekleştiği için, üretilen **NADH+H⁺ mitokondriye gliserofosfat** (şekil) veya **malat-aspartat mekiği** ile taşınır.
- Soruda **karaciğer dokusunda** denildiği için; **malat – aspartat mekiği** ile aktarılan NADH+H'lar sitozolden mitokondriye **NADH+H** olarak geçer. Burada oluşan $FADH_2$ elektronlarını kompleks II'yi (süksinat dehidrojenaz) kullanmadan **direkt olarak koenzim Q**'ya aktarılır.

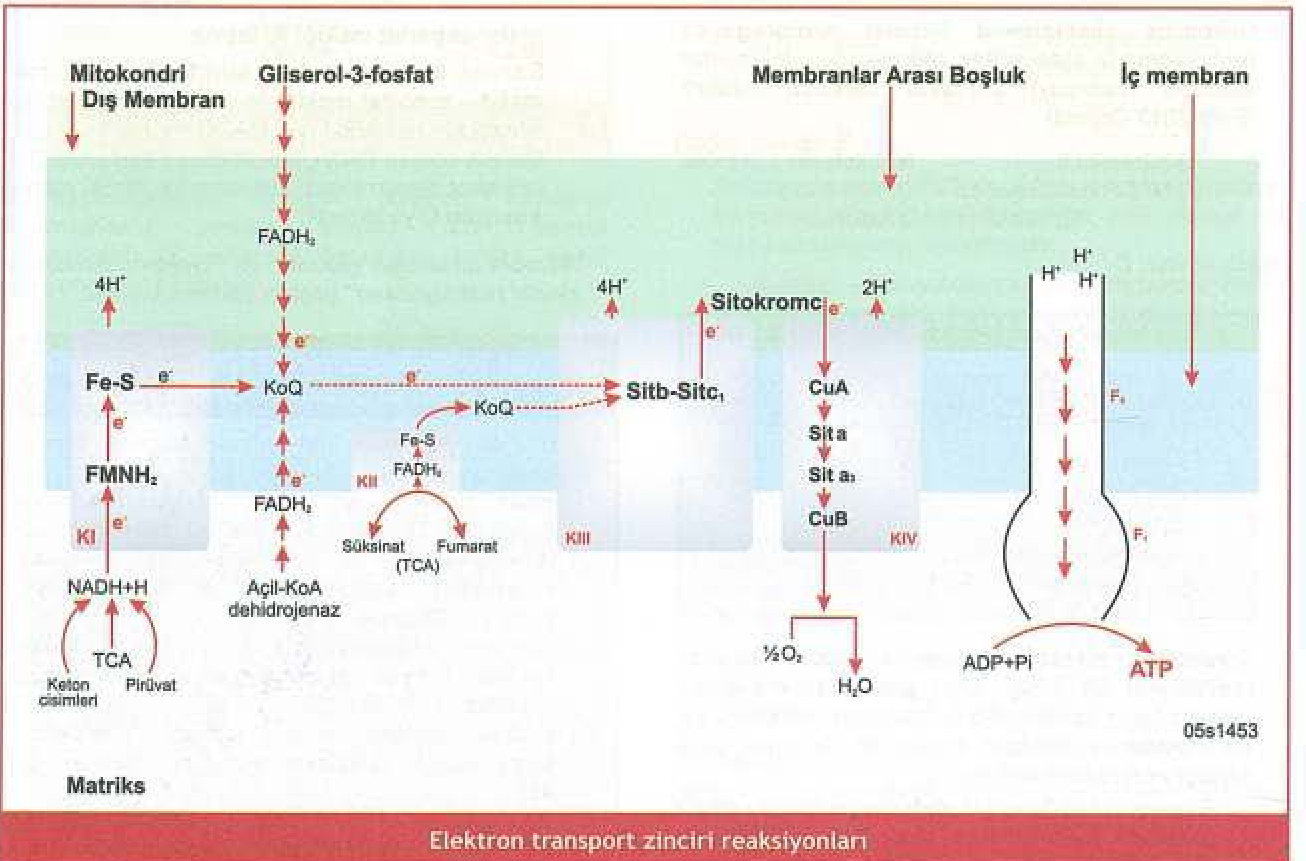
"Aerobik-anaerobik glikoliz" ve ***"Elektron transport zinciri reaksiyonları"*** başlıklı şekillere bakınız.

Elektron Transport Zinciri (ETZ) ve İnhibitörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. ETZ'de yer alan lipit yapıda izopren türevi elektron taşıyıcı... Koenzim Q
2. Elektronları hem NADH dehidrojenazdan (kompleks I), hem de süksinat dehidrojenaz (kompleks II) ve açil-KoA dehidrojenaz tarafından oluşturulan FADH2'den alabilen taşıyıcı... Koenzim Q
3. Elektron aktarımı için demir veya bakır iyonuna ihtiyaç duymayan elektron taşıyıcı... Koenzim Q
4. ETZ'de bakır iyonu taşıyan kompleks... Kompleks IV (Sitokrom oksidaz, Sitokrom a+a3)
5. Mitokondriden sitoplazmaya geçişi apopitozu tetikleyen sitokrom... Sitokrom c
6. ETZ'de demir iyonu taşımayan kompleks... Kompleks V (ATP sentaz)
7. ETZ'de rol alan hareketli elektron taşıyıcılar... Koenzim Q ve Sitokrom c



Aerobik-anaerobik glikoliz



Elektron transport zinciri reaksiyonları

Elektron Transport Zinciri (ETZ) ve İnhibitörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler (devamı)

8. ETZ'de transmembran proteini olmayan kompleks... Kompleks II (Süksinat dehidrojenaz)
9. ETZ'de yer alan komplekslerden hangisi mitokondriyal DNA tarafından kodlanan bir subünit içermez... Kompleks II (Süksinat dehidrojenaz)
10. Proton pompası olan kompleksler... Kompleks I, Kompleks III, Kompleks IV
11. Q Döngüsü hangi komplekste gerçekleşir... Kompleks III
12. Kompleks I'den Koenzim Q'ya elektron transportunu engelleyen inhibitor... Pierisidin A
13. Kompleks III'de elektron taşınmasını bloke eden inhibitörler... BAL (Dimerkaprol) ve Antimisin A
14. Aynı anda hem K^+, hem de H^+ iyonoforu olan madde... Nigerisin
15. Mitokondri iç zarında, ADP/ATP nükleotit translokazı inhibe ederek ATP üretimini bozan madde... Bongkreik asit
16. Benzer mekanizmayla etki eden iki madde... Dinitrofenol ve Termogenin

SERBEST RADİKALLER, ANTİOKSİDANLAR

1. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin antioksidan etkisi yoktur? (Eylül-1990, Eylül-2003)

A) Süperoksit dismutaz B) Karbonik anhidraz
C) Glutatyon redüktaz D) Glutatyon peroksidaz
E) Katalaz

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, sıkça sorulan bir başlık olan antioksidan enzimlerin bilinmesidir. İşaretlenecek seçeneğe karbonik anhidraz enziminin konulması soru için ileri düzeyde basitleştirici bir unsur olmuştur.

Hücre içi antioksidan enzimler ve etki mekanizmaları

Enzim	Etki Mekanizması
Süperoksit dismutaz (Cu, Zn, Mn)	Süperoksit radikalini katalizleyerek uzaklaştırır. Hücre içi antioksidanlarda ilk savunma sistemini oluşturur. $O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
Katalaz (Fe)	Ortamda yüksek düzeyde H_2O_2 varsa katalaz ortamdan uzaklaştırır. $2 H_2O_2 \rightarrow 2 H_2O + O_2$
Glutatyon peroksidaz (Se)	H_2O_2 düzeyi düşük miktarlarda ise GPx tarafından uzaklaştırılır. $H_2O_2 + 2 GSH \rightarrow 2 H_2O + G\text{-}S\text{-}S\text{-}G$
Glutatyon redüktaz (FAD)	Okside glutatyonu NADPH varlığında redükte hale çevirir. $G\text{-}S\text{-}S\text{-}G + NADPH + H^+ \rightarrow 2 GSH + NADP^+$
Sitokrom oksidaz (Cu, Fe)	Oksijen, elektron taşıma zinciri içinde suya indirgenirken elektron kaçaklarını önleyerek süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil oluşumuna engel olur.

- **Süperoksit dismutaz, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, sitokrom oksidaz antioksidan** olarak etki eden **enzimlerdir.**
- **Karbonik anhidraz** ise karbondioksit ve suyu birleştirerek karbonik asit oluşumunu sağlayan, asit baz dengesinden sorumlu olan bir enzimdir.
- **Monoamin oksidaz,** katekolaminlerin yıkımında görev alır. **Antioksidan bir enzim değildir.**

2. Aşağıdakilerden hangisi serbest radikallere karşı koruyucu değildir? (Eylül-1999, Nisan-2003)

A) Süperoksit dismutaz B) Katalaz
C) Glutatyon peroksidaz D) Glutatyon redüktaz
E) Ksantin oksidaz

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, sıkça sorulan bir başlık olan antioksidan enzimlerin bilinmesidir. İşaretlenecek seçeneğe pürin nükleotit yıkımında görevli olup radikal bir molekül olan hidrojen peroksit üreten bir enzim olan ksantin oksidazın konulması anlamlıdır.

- **Ksantin oksidaz;**
  - ✓ Antioksidan değil tam tersi **oksidatif hasarı tetikleyen** bir enzimdir.
  - ✓ Pürin yıkımında görev alan bu enzim, **direkt olarak hidrojen peroksit** ve **süperoksit gibi radikaller** açığa çıkmasını sağlar. Aynı zamanda **ksantin oksidaz,** alttaki şekilde görüleceği üzere **iskemi reperfüzyon hasarında serbest radikal üretiminden direkt olarak sorumludur.**
- **Serbest radikaller;**
  - ✓ Oldukça **reaktif moleküllerdir.**
  - ✓ Peptit bağlarını etkileyerek proteinlerin yapılarını bozarlar.
  - ✓ DNA ile reaksiyona girerek DNA'da zincir kırılmaları meydana getirebilirler.
  - ✓ Lipit peroksidasyonu ile membran yapısını bozabilirler.
- **Antioksidanlar; serbest radikalleri detoksifiye edebilen** veya onların oluşturduğu **hasarı geri döndürebilen** enzim ya da maddelerdir.

Hücre İçi Antioksidanlar;

- **Süperoksit dismutaz:** $O_2^{\cdot} + O_2^{\cdot} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ tepkimesini düzenler.
- **Katalaz:** $2 H_2O_2 \rightarrow 2 H_2O_2 + O_2$ (Bu enzim direkt olarak hidrojen peroksidi suya detoksifiye eder.)
- **Glutatyon peroksidaz:** $2 H_2O_2 + 2 GSH \rightarrow 2 H_2O +$ GS-SG (Hidrojen peroksidi glutatyon varlığında, suya dönüştürerek detoksifiye eder.)
- **Glutatyon redüktaz:** Koenzimi FAD^+ olup, **okside glutatyonu** (GS-SG) **redükte glutatyona** (GSH) **dönüştürdüğü için antioksidan** bir enzimdir.
- **Sitokrom oksidaz: Elektron transport zincirinin son komponenti** olup elektron verdiği **oksijenin suya indirgenmesi ile radikal oluşumunu önler.** Bu yüzden ETZ'de antioksidan bir sistem olarak kabul edilir.
- **Glutatyon: Hücre içi önemli bir antioksidan** moleküldür. Proteinlerin aktif şekilde kalmasını sağlar. Tripeptit yapıdadır. Glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz glutatyonun oksidasyon ve redüksiyonunda görev alan antioksidan enzimlerdir.

3. **Alyuvar zarlarının hemolize karşı korunmasında aşağıdakilerden hangisi görev almaz?** (Eylül-1994, Nisan- 2009)

A) Glutatyon
B) Selenyum
C) Glutatyon peroksidaz
D) Karbonik anhidraz
E) Glutatyon redüktaz

Doğru cevap: D

Soruda, eritrosit mebranının oksidanlara karşı korunmasında rol alan etkenlerin bilinmesi amaçlanmaktadır. İşaretlenecek seçeneğe karbonik anhidraz enziminin konulması soru için ileri düzeyde basitleştirici bir unsur olmuştur.

- **Karbonik anhidraz;**
  - ✓ Böbrek tubulus lümeninde ve eritrositlerde yer alır. $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3$ tepkimesini katalizler ve **asit baz dengesini sağlar.**
  - ✓ Vücudun **en önemli tampon sistemlerinde biri;** H_2CO_3 (karbonik asit) $\rightarrow H_+ + HCO_3^-$ (bikarbonat)'a çevrilmesidir.
- Eritrositte H_2O_2 'in yok edilmesinde **redükte glutatyondan** yararlanılır. **Glutatyon, glutamat, sistein ve glisin amino asitlerinden oluşan bir tripeptittir.** Birçok hücrede bulunan redükte glutatyon (GSH), hidrojen peroksiti detoksifiye edebilir.
- **Glutatyon peroksidaz selenyuma bağlı bir antioksidan** olup, glutatyon varlığında **hidrojen peroksitin suya dönüşümünü sağlar.**
- **Glutatyon peroksidazla** katalizlenen bu reaksiyon ile **redükte glutatyon** (GSH), **okside glutatyon** (GS-SG) **haline çevrilir. NADPH'ı kullanan glutatyon redüktaz** (koenzimi FAD) **glutatyonu tekrar indirgenmiş** hale çevirir.

4. **$2H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$ reaksiyonunu katalizleyerek organizmayı zararlı peroksitlere karşı koruyan aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-1995, Eylül 1997)

A) Sitokrom oksidaz
B) NAD'ye bağımlı dehidrojenaz
C) FMN+ veya FAD+'ye bağımlı dehidrojenaz
D) Monooksijenazlar
E) Katalaz

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, katalaz enziminin rol aldığı reaksiyonun bilinmesidir. Hidrojen peroksidi suya dönüştüren iki enzim; glutayon peroksidaz ve katalaz enzimleri olup, bu enzimlerin her ikisi de TUS'da 2'şer defa sorgulanmıştır.

- **Katalaz,** bir hem proteinidir. Süperoksit dismutaz ve flavine bağlı oksidazlar tarafından üretilen **hidrojen peroksiti, H_2O ve O_2 'ye parçalar.** Katalaz, hayvan hücrelerinde peroksizomlarda bulunur.

5. **$O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ reaksiyonunu katalizleyen aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-1996, Nisan-1999)

A) Katalaz
B) Hidrolaz
C) Monooksijenaz
D) Süperoksit dismutaz
E) Glutatyon peroksidaz

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, süperoksit dismutaz enziminin rol aldığı reaksiyonun bilinmesidir.

- $O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ reaksiyonunu **süperoksit dismutaz** enzimi düzenler.
- $2 H_2O_2 \rightarrow 2 H_2O + O_2$ reaksiyonunu **katalaz** enzimi düzenler.

6. **Glutatyon peroksidaz enziminin yapısında aşağıdaki elementlerden hangisi bulunur?** (Eylül-2007)

A) Bakır
B) Çinko
C) Demir
D) Magnezyum
E) Selenyum

Doğru cevap: E

Soruda, hidrojen peroksitin suya dönüşümünde görevli önemli bir antioksidan enzim olan glutatyon redüktazın bilinmesi istenmektedir.

Hücre içi antioksidan enzimler ve etki mekanizmaları

Enzim	Etki Mekanizması
Süperoksit dismutaz (Cu, Zn, Mn)	Süperoksit radikalini katalizleyerek uzaklaştırır. Hücre içi antioksidanlarda ilk savunma sistemini oluşturur. $O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
Katalaz (Fe)	Ortamda yüksek düzeydé H_2O_2 varsa katalaz ortamdan uzaklaştırır. $2 H_2O_2 \rightarrow 2 H_2O + O_2$
Glutatyon peroksidaz (Se)	H_2O_2 düzeyi düşük miktarlarda ise GPx tarafından uzaklaştırılır. $H_2O_2 + 2\,GSH \rightarrow 2\,H_2O + G\text{-}S\text{-}S\text{-}G$
Glutatyon redüktaz (FAD)	Okside glutatyonu NADPH varlığında redükte hale çevirir. $G\text{-}S\text{-}S\text{-}G + NADPH + H^+ \rightarrow 2\,GSH + NADP^+$
Sitokrom oksidaz (Cu, Fe)	Oksijen, elektron taşıma zinciri içinde suya indirgenirken elektron kaçaklarını önleyerek süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil oluşumuna engel olur.

- Tablodan da görüleceği üzere **glutatyon peroksidaz, selenyuma** bağımlı antioksidan bir enzimdir.
- **Katalaz** bir **hem** protein olup yapısında **demir** içeren bir **antioksidandır.**
- **Süperoksit dismutaz** (SOD) enziminin ise **sitozolik formu bakır** ve **çinko** içerirken, **mitokondriyal SOD mangan** içerir.

7. **Aşağıdakilerden hangisi glutatyonun görevi değildir?** (Nisan-1998, Eylül-2004)

A) Detoksifikasyon
B) Eritrosit membranının korunması
C) Hemoglobinin methemoglobine dönüşümü
D) Enzimlerin SH gruplarının redükte halinin korunması
E) Amino asitlerin membrandan nakli

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, önemli bir hücre içi antioksidan olan glutatyonun görevlerinin bilinmesidir. Redükte glutatyonun yapısında bulunan amino asitler (glutamat-sistein-glisin) glutatyon ile ilgili olarak gelebilecek öncelikli soru olacaktır.

- **Glutatyon (Gama glutamil- sisteinil- glisin)** glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptittir.

GSH'nun (Glutatyon) görevleri:

- Hemoglobin, membran proteinleri ve **çeşitli enzimlerin –SH gruplarının** korunmasını sağlar.
- **Hidrojen peroksit** gibi peroksitlerin **detoksifikasyonuna** katılır.
- **Lökotrien** ve **prostaglandin** sentezine katılır.
- Bazı **yabancı bileşiklerin detoksifikasyonuna** katılır. Bu konjugasyon reaksiyonları glutatyonu koenzim olarak kullanan **glutatyon S-transferaz enzimi ile** sağlanır. Oluşan ürün sonunda merkapturik asite çevrilir ve atılımı gerçekleştirilir.
- Amino asitlerin, **gama-glutamil döngüsü** ile renal tübüler hücre zarından taşınmasını sağlar.
- Karaciğerde yer alan ve insülinin yıkımını yapan enzim **glutatyon-insülin transhidrojenaz** enziminin koenzimidir ve **insülin yıkımına katılır.**
- T lenfosit ve NK hücrelerinin aktivitesini arttırarak **immun savunma sisteminde** görev alır.
- Hemoglobin yapısındaki demir +2 değerli iken, okside olarak +3 değerlikli hale geçerse buna methemoglobin denir. Glutatyon, eritrositlerde oksidan olan serbest radikalleri azalttığı için **methemoglobin oluşumunu** engellemektedir.

8. Vücutta oluşan oksitleyici türlerle yan zincirleri <u>oksidasyona uğrayan</u> amino asit aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2005)

A) Serin B) Glutamin
C) Sistein D) Alanin
E) Valin

Doğru cevap: C

Soruda, glutatyon yapısında bulunup antioksidan aktivitesinden sorumlu olan amino asit sorgulanmaktadır. Bu soru; oksidasyona uğrayan molekül olarak sorguladığında doğru seçenek redükte glutatyon olacaktır. Ayrıca soru; oksidasyona uğrayan yan zincir olarak sorguladığında doğru seçenek sülfidril (-SH) grubu olacaktır.

- Birçok hücrede bulunan **redükte glutatyon** (GSH) **üç amino asitten (γ-glutamil- sisteinil- glisin)** oluşan bir tripeptittir. H_2O_2'yi detoksifiye etmek için kullanılır.
- Glutatyonu glutatyon yapan içindeki **sistein** amino asitidir.
- Glutatyonun reaktif oksijen radikallerini yok etmesinde önemlidir. Reaktif oksijen radikalini yok ederken kendi yan zinciri olan **<u>- SH grubu</u>** okside hale geçer.
- **Glutatyon peroksidazla** katalizlenen bu reaksiyon ile **redükte glutatyonun** (GSH) **yapısındaki –SH grubu bozulur** ve **okside glutatyon** (GS-SG) **oluşur.** Hücre, **NADPH** varlığında **glutatyon redüktaz** ile okside glutatyonu tekrar redükte glutatyona çevirir.
- **Serin, glutamin, alanin** ve **valin** amino asitlerinde **antioksidan özellik bulunmaz.**

9. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin yapısında selenyum elementi <u>yoktur</u>? (Eylül-2012)

A) İyodotironin deiyodinaz
B) Tiyoredoksin redüktaz
C) Glutatyon peroksidaz
D) Selenofosfat sentetaz
E) Süperoksit dismutaz

Doğru cevap: E

Soruda, kofaktör olarak selenyum kullanan enzimlerin bilgisi sorgulanmaktadır. Ancak seçenekte süperoksit dismutazın konulmuş olması anlamlıdır, asıl vurgunun bu enzime olduğunu düşündürmektedir.

- **Süperoksit dismutaz** enzimi sitozol ve mitokondride bulunur. **Sitozolde** olan formu **bakır ve çinko** kullanır.

  Mitokondride olan formu **mangan** kullanır.
- **Selenyum,** serin amino asidi ile birleşerek **selenosistein** haline gelir. Selenosistein birkaç ökaryotik ve prokaryotik enzimin (örneğin; **tiyoredoksin redüktaz,** tiroksini triiodotironine çeviren **iyodotironin deiyodinaz** ve **glutatyon peroksidaz**) aktif bölgesinde bulunan bir amino asittir. Posttranlasyonel modifikasyonla oluşan hidroksiprolinin tersine selenosistein, peptitlere katılmadan önceki bir işlemle oluşur.
- **Selenofosfat sentetaz,** selenyum ve ATP'den selenofosfat sentezleyen bir enzimdir. Selenofosfat, selenosistein sentezinde kullanılan selenyum vericisidir. Bu enzim **ders notlarında** ve klasik biyokimya kitaplarında **yazılı değildir** fakat hem **isminden selenyum** içerdiği anlaşılmaktadır.
- Ayrıca kofaktör olarak **bakır, çinko** ve **mangan** içeren bir antioksidan olan **süperoksit dismutaz** seçeneklere konularak soru kolaylaşmıştır.

Serbest Radikaller, Antioksidanlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Hem antioksidan olan, hem de pro-oksidan etkili olan vitamin... Askorbik asit
2. LDL oksidasyonunu en iyi engelleyen antioksidan... Vitamin E
3. İskemi reperfüzyon hasarı sırasında serbest radikal üretiminden sorumlu enzim... Ksantin oksidaz
4. Makrofajlar tarafından fagosite edilen bakterilerin yok edilmesinde kritik önemi olan, serbest radikallerin etkisini güçlendiren ve arjininden sentezlenen madde... Nitrik oksit
5. Nitrik oksit sentazın ürünleri... Nitrik oksit ve Sitrülin
6. Fenton reaksiyonu ile oluşan radikal molekül... Hidroksil radikali
7. Redükte glutatyonun (GSH) yapısında bulunan antioksidan aktiviteden sorumlu amino asit... Sistein
8. GSH yapısında bulunan antioksidan aktiviteden sorumlu fonksiyonel grup... Sülfidril (-SH)grubu



KARBONHİDRATLAR

KARBONHİDRATLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

1. Aşağıdakilerden hangisi glukoz içermez? (Nisan-2001)

A) Nişasta
B) Laktoz
C) İnülin
D) Glikojen
E) Maltoz

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, bazı önemli disakkarit ve polisakkaritlerin içeriğinin bilinmesidir.

- **Nişasta;** bir **glukoz polimeridir.** Glukozun bitkilerdeki depolama şeklidir. Hububat (buğday, pirinç v.b.), patates ve tohumlarda bulunur.
- **Laktoz;** bir disakkarit olup **süt şekeri** de denir. İnce bağırsaklarda laktaz (= beta galaktozidaz) etkisi ile hidroliz olur, **galaktoz** ve **glukoz** açığa çıkar.
- **Glikojen;** bir polisakkarit olan **alfa-D-glukozun polimeridir.** Glukozun insan ve hayvan dokularındaki depo şeklidir. Karaciğerde ve kaslarda önemli miktarlarda, diğer organ ve dokularda ise daha az bulunur.
- **Maltoz;** bir disakkarit olup hidroliz edildiğinde **iki molekül glukoz** meydana gelir. Maltoz; amilaz enzimi, nişasta ve glikojeni hidroliz ederken meydana gelir. Maltozun ince bağırsaklarda maltaz ile sindirilmesiyle iki molekül glukoz oluşur.
- **İnülin; D-fruktoz polimeridir.** Enginar, soğan, sarımsak gibi bazı bitkilerde bulunur. İnülin insan organizmasında böbrek fonksiyon testi için kullanılır. İnülin sadece glomerüllerden filtrasyona uğrar, böbrek tübüllerinden sekrete ve reabsorbe olmaz. Bu özelliğiyle **glomerüler filtrasyon hızını belirlemede** kreatinine göre **daha doğru bir göstergedir.**

2. Aşağıdakilerden hangisi nişasta sindirimi sonucu oluşur? (Nisan-2004)

A) Laktoz
B) Maltoz
C) Sükroz
D) Trehaloz
E) Fruktoz

Doğru cevap: B

Soruda, nişastanın sindirimi ile oluşan ürünlerin bilinmesi istenmektedir.

- Besinsel polisakkaritler **hayvansal (glikojen)** veya **bitkisel (nişasta, amiloz ve amilopektin)** kaynaklıdır.
- Ağızda yıkımı başlayan en önemli besin grubu karbonhidratlardır.
- Çiğneme sırasında tükürükte bulunan **alfa- amilaz (pityalin)** diyetteki nişastaya etki ederek bazı alfa **-1,4 bağlarını yıkar.**
- İnsan vücudunda **beta -1,4- endoglikozidazlar** bulunmadığı için bu bağları içeren **selüloz** sindirilemez.
- Amilaz, alfa -1, 4 bağlarına etki ettiğinden, nişasta ve glikojeni yıkar. Böylece **amilaz etkisi** ile ağızda;
  - ✓ **Glukoz**
  - ✓ **Maltoz** (glukoz + glukoz),
  - ✓ **Maltotrioz** ve çeşitli oligosakkaritler açığa çıkar.
- **Laktoz;** süt şekeri olup **glukoz** ve **galaktozdan** meydana gelen bir disakkarittir.
- **Sükroz (sakkaroz);** diğer adı **çay şekeri** olup, glukoz ve fruktozdan meydana gelen bir disakkarittir.
- **Trehaloz;** iki molekül glukozun birbirine alfa -1,1 bağı ile bağlanması ile meydana gelen bir disakkarittir.
- Laktozu yıkan **beta - galaktozidaz (laktaz),** sakkaroz ve izomaltozu yıkan **izomaltaz- sükraz,** maltozu yıkan **maltaz** ve trehalozu yıkan **trehalaz** başlıca disakkaridazlardır. Bu enzimler **ince bağırsak** mukoza hücrelerinin mikrovilluslarından salgılanır.

3. Aşağıdaki sindirim enzimlerinden hangisi pankreastan salgılanmaz? (Nisan-2003)

A) Elastaz
B) Ribonükleaz
C) Lipaz
D) Fosfolipaz A_2
E) Maltaz

Doğru cevap: E

Soruda, pankreas enzimlerinin bilinmesi istenmektedir. Karbonhidrat sindiriminde görevli enzimler, amilaz haricinde ince bağırsaktan salınır.

- **Lipaz ve fosfolipaz A_2;** pankreastan salınan lipit sindiriminde görevli enzimlerdir.
- **Elastaz;** proelastaz şeklinde pankreastan salınır. Tripsin tarafından aktifleştirilerek protein sindiriminde görev alır.
- **Ribonükleaz;** pankreastan salınır ve gıdalarla alınan RNA'ların yıkımını katalizler.
- **Maltaz;** bir disakkaridaz olup, **ince bağırsaktan salınır.**

Karbonhidratlar

4. Aşağıdaki enzimlerden hangisi ince bağırsak mukoza hücreleri tarafından salgılanmaz? (Eylül-2006)

A) Maltaz
B) Trehalaz
C) Dipeptidaz
D) Laktaz
E) Ribonükleaz

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, ince bağırsaktan salgılanan enzimlerin bilinmesidir.

- Laktozu yıkan **beta-galaktozidaz (laktaz)**, sakkaroz ve izomaltozu yıkan **izomaltaz- sükraz**, maltozu yıkan **maltaz** ve trehalozu yıkan **trehalaz** başlıca disakkaridazlardır. Bu enzimler **ince bağırsak mukoza** hücrelerinin mikrovilluslarından salgılanır.
- Ayrıca dipeptitlerin yıkımında görev alan **dipeptidaz, ince bağırsak** mukoz hücreleri tarafından salgılanan bir enzimdir.
- **Pankreatik** sıvı içinde salgılanan **ribonükleaz ve deoksiribonükleazlar,** gıdalarla alınan RNA ve DNA'yı hidroliz ederler. Diyetle gelen pürin ve pirimidinler, doku nükleik asitlerinin sentezinde kullanılmazlar. Pürinler genellikle ince bağırsak mukoza hücreleri içinde ürik aside çevrilerek atılır.

5. Aşağıdaki moleküllerden hangisi mitokondriye giremez? (Eylül-2012)

A) Malat
B) Glutamat
C) Glukoz
D) Gliserol-3-fosfat
E) Ornitin

Doğru cevap: C

Soruda, mitokondri iç zarı üzerinde bulunan bazı taşıyıcı sistemler sorgulanmaktadır. Ayrıca glukoz metabolizması ile ilgili reaksiyonların temel olarak sitozolde gerçekleştiğinin bilinmesi istenmektedir.

- Bu soru ile ilgili olarak ilk hatırlanması gereken şey; glikoliz, glikojen sentezi, glikojen yıkımı, pentoz fosfat yolu gibi **karbonhidrat metabolizması** ile ilgili reaksiyonlar kısmen veya tamamen **sitozolde** gerçekleşir. Glikoliz, glikojen sentezi, pentoz fosfat yolu tamamen sitoplazmada, glikojen yıkımı ise sitoplazma ve endoplazmik retikulumda gerçekleşmektedir.
- Bir tek **glukoneogenez** sırasında ilk reaksiyon olan pirüvatın, pirüvat karboksilaz tarafından okzaloasetata dönüşümü **mitokondri**dedir. Diğer tüm basamaklar, **sitozol** ve **endoplazmik retikulumdadır.**
- **Sonuç olarak,** glukozun mitokondride üretimi veya tüketimi yoktur. Dolayısı ile **glukoz, mitokondriye geçen bir molekül değil**dir.
- Glikoliz esnasında altıncı reaksiyon olan **gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz basamağı**nda, sitozolde oluşan **NADH+H**'ların yapısındaki hidrojen, mitokondri içerisine iki yolla taşınır. Malat-aspartat mekiği ve gliserolfosfat mekiği.
  - ✓ **Malat-aspartat mekiği;** glikoliz sırasında oluşan NADH+H' ların yapısındaki hidrojenler malat dehidrojenaz ile okzaloasetata aktarılır ve bu esnada malat oluşur. Sitozolde oluşan **malat**, bu taşıyıcı sistem ile **mitokondri içerisine** geçerken, bir yandan da glutamat, hidrojen ile birlikte simport olarak mitokondriye taşınmaktadır (Şekil).
  - ✓ **Gliserolfosfat mekiği;** sitozolde üretilen NADH+H hidrojenlerini gliserol fosfat dehidrojenaz enzimi ile dihdroksiaseton fosfata aktarır. Böylece oluşan **gliserol-3-fosfat,** mitokondri membranından geçer ve elektronları iç **mitokondriyal** membranda FAD^{+} 'ye aktarır (Şekil).
- **Ornitin:** genelde proteinlerin yapısına katılmayan ve **üre döngüsünde** görev alan bir amino asittir. Üre döngüsünün ilk iki reaksiyonu **mitokondri**, diğer üç reaksiyonu **sitozolde** meydana gelir. Üre döngüsünün son basamağında; arjinin, arjinaz enzimi ile yıkılır ve üre ile ornitin meydana gelir. Bu reaksiyon sırasında sitozolde oluşan ornitin tekrar mitokondriye geçer ve üre döngüsünü tamamlar.

"Malat-aspartat mekiği" başlıklı şekile bakınız.

"Gliserolfosfat mekiği" başlıklı şekile bakınız.

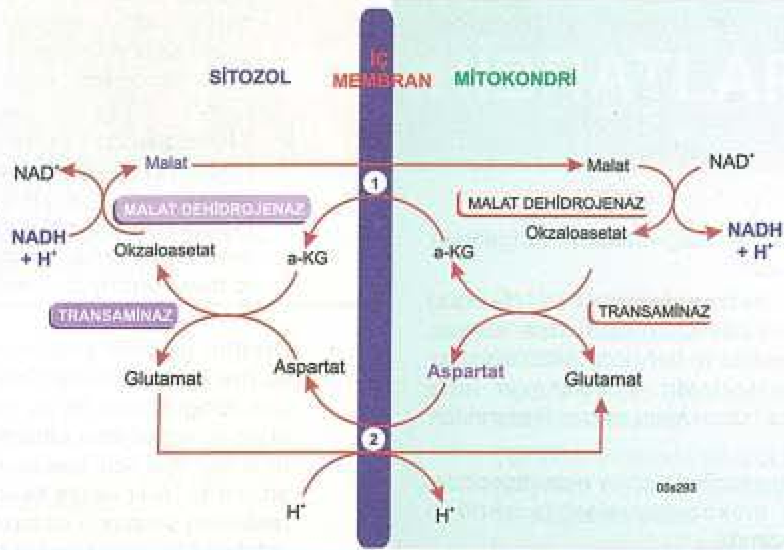
6. Aşağıdaki glukoz taşıyıcı proteinlerden hangisi kas dokusunda insüline bağımlı olarak çalışır? (Nisan-2007, Mayıs-2011)

A) GLUT-1
B) GLUT-2
C) GLUT-3
D) GLUT-4
E) GLUT-5

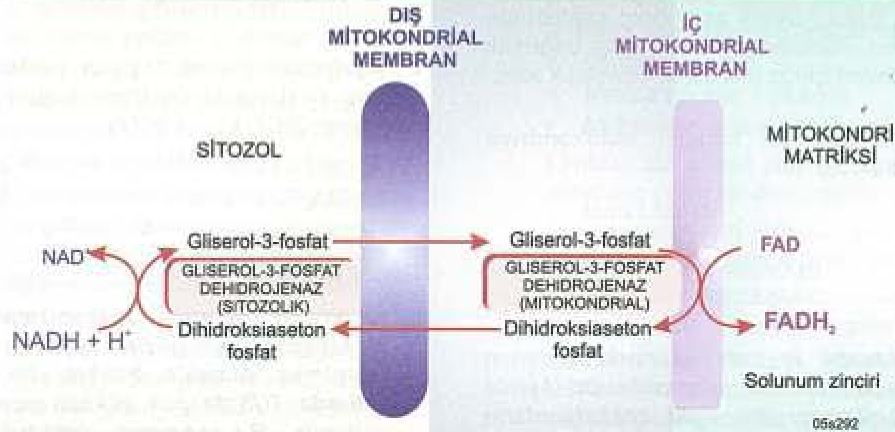
Doğru cevap: D

Glukozun taşınma mekanizmaları bağlamında GLUT'larla ilgili geçmiş yıllarda sadece GLUT-4 sorulmuş olmakla birlikte, bu başlık gelecek yıllarda TUS'da çok yüksek sorusal potansiyele sahiptir. Bu sorunun amacı, glukoz taşıyıcı proteinlerinin özelliklerinin bilinmesidir.

- Glukoz **hücre içine direkt olarak giremez**, iki transport mekanizmasından biri ile girebilir;
  - ✓ Glukozun hücre içine girişinde **birinci mekanizma** olan **kolaylaştırılmış transportta,** hücre membranında bulunan ve GLUT olarak tanımlanan bir grup glukoz taşıyıcı rol alır (Tablo). Kolaylaştırılmış difüzyonda glukoz hareketi konsantrasyon farkı ile meydana gelir ve hücre dışındaki yüksek glukoz konsantrasyonundan, hücre içindeki düşük konsantrasyona doğru olur. Hücre dışındaki glukoz taşıyıcıya bağlanır ve taşıyıcının yapısını değiştirir ve glukoz hücre içine bırakılır.
  - ✓ Glukozun hücre içine girişinde **ikinci mekanizma** olan **kotransport,** glukozun konsantrasyon farkına karşı olarak hücre dışındaki düşük konsantrasyondan, hücre içindeki yoğun konsantrasyona olan ve enerji gerektiren bir taşıma şeklidir. Kotransport, taşıyıcı aracılığı ile olan ve sodyumun hücre içine girişi ile birlikte olan bir taşıma şeklidir. Bu tip taşıma **bağırsak epitel hücrelerinde, böbrek tubuluslarında ve koroit pleksusda** meydana gelir.



Malat-aspartat mekiği



Gliserolfosfat mekiği

Glukozun Kolaylaştırılmış Transportla Taşınması

GLUKOZ TAŞIYICI	SPESİFİK DOKU	FONKSİYONU
GLUT-1	Eritrosit, kan-beyin bariyeri, damar endotel hücreleri, plasenta	- Bazal glukoz transportu
GLUT-2	Karaciğer, pankreas, ince bağırsak, böbrek proksimal tüp	- Glukozun hızlı yakalanması ve salınması
GLUT-3	Beyin (nöronlar), plasenta	- Glukoza afinitesi en yüksek olan - Glukozun yakalanması ve transportu
GLUT-4	Yağ dokusu, iskelet ve kalp kası	- İnsülinle uyarılabilen tek taşıyıcı
GLUT-5	İnce bağırsak, testis	- Fruktozun bağırsaktan emilimi
GLUT-7	Karaciğer mikrozomal fraksiyonu	- Endoplazmik retikulumdan serbest glukozun çıkışı

Karbonhidratların Genel Özellikleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Glikozidazı inhibe ederek glikoprotein sentezini bozan madde... **Deoksinojiromisin**
2. Mannozidazı inhibe ederek glikoprotein sentezini bozan madde... Swainzonin
3. Eritrosite glukoz alınmasını sağlayan glukoz taşıyıcı... GLUT-1
4. Glukozun kan-beyin bariyerini aşmasını sağlayan glukoz taşıyıcı... GLUT-1
5. Tokluk sonrası karaciğer hücresine glukozun hızlı yakalanmasını sağlayan glukoz taşıyıcı... GLUT-2
6. Tokluk sonrası pankreastan beta hücrelerinden insülin salınmasını sağlayan glukoz taşıyıcı... GLUT-2
7. Beyin nöronlarına glukoz alınmasını sağlayan glukoz taşıyıcı... GLUT-3

8. Fruktozun bağırsaklardan emilimi Na-bağımsız kolaylaştırılmış difüzyon ile sağlayan taşıyıcı ... GLUT-5
9. Karaciğer mikrozomal fraksiyonunda bulunup endoplazmik retikulumdan serbest glukozun çıkışında görevli olan glukoz taşıyıcı ... GLUT-7
10. Sodyum- monosakkarit kotransport sisteminin inhibitörü ... Florhizin - Oubain (Na^{+}, K^{+}-ATPaz inhibitörü)
11. Sodyumdan bağımsız kolaylaştırılmış difüzyon sisteminin inhibitörü ...Sitokalazin B
12. Glukoz ve fruktozdan oluşan alkol şeker... Sorbitol
13. İndirgen olmayan karbonhidratlar... Sükroz -Trehaloz

GLİKOLİZ

1. Karaciğerdeki glukoz metabolizması ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (2013-Nisan)

A) Glukoz hücreye difüzyonla giremez.
B) Heksokinaz glukoz-6-fosfat tarafından inhibe edilir.
C) Glukokinazın glukoz için Km değeri yüksektir.
D) Fruktoz, galaktoz ve mannoz gibi monosakkaritler, karaciğerde glukokinaz ile glukoz-6-fosfata çevrilerek kullanılır.
E) Glukoz-6-fosfat, organizmanın ihtiyacına göre farklı metabolik yollara girebilir.

Doğru cevap: D

Glukoz metabolizması hemen her TUS mutlaka sorgulanan önemli bir konudur. Bu soruda da, glukoz metabolizması ile ilgili çok temel bazı bilgilerin bilinmesi istenmektedir.

- Glukoz **hücre içine direkt olarak giremez**, iki transport mekanizmasından biri ile girebilir (Tablo);
  - ✓ Glukozun hücre içine girişinde **birinci mekanizma** olan **kolaylaştırılmış transportta**, hücre membranında bulunan ve GLUT olarak tanımlanan bir grup glukoz taşıyıcı rol alır.
  - ✓ Glukozun hücre içine girişinde **ikinci mekanizma** olan **kotransport**, glukozun konsantrasyon farkına karşı olarak hücre dışındaki düşük konsantrasyondan, hücre içindeki yoğun konsantrasyona olan ve enerji gerektiren bir taşıma şeklidir. Kotransport, taşıyıcı aracılığı ile olan ve sodyumun hücre içine girişi ile birlikte olan bir taşıma şeklidir. Bu tip taşıma **bağırsak epitel hücrelerinde, böbrek tubuluslarında** ve **koroit pleksusda** meydana gelir.
- Glikolizin **ilk reaksiyonu**, glukozun, **heksokinaz** veya **glukokinaz** enzimleri tarafından irreversibl bir şekilde **glukoz- 6- fosfata dönüşümünü içerir.** Glukoz böylece hücre dışına çıkamaz. **Glukokinaz** ve **heksokinazın** bazı **önemli özellikleri (Tablo);**
  - ✓ **Heksokinazların** bir çoğunun **Km** değeri **düşük** olduğundan, glukozun karaciğer ve pankreasın β-hücreleri dışında tüm dokularda fosforillenmesini sağlar. Beyindeki heksokinaz izoenziminin Km değeri oldukça düşüktür. **Heksokinaz, glukoz-6-fosfat** tarafından **inhibe** olurken glukokinaz inhibe olmaz. Heksokinaz, glikolizde kendi ürünü ile inhibe olan tek enzimdir.
  - ✓ **Glukokinaz** (Heksokinaz D veya tip IV) **karaciğer ve pankreasın** β-hücrelerinde, glukozun fosforillenmesinde rol oynar. **Km** değeri daha **yüksek** ve **glukoza spesifiktir.** Bu enzim özellikle yemeklerden sonra portal venöz dolaşımda artan glukoz miktarının değerlendirilebilmesi ve karaciğere alınabilmesi için yüksek Km değerine sahiptir ve **insülin** salınımına bağlı olarak artar.
- **Glukoz-6-fosfat**, organizmanın ihtiyacına göre glikoliz, glikojen sentezi, pentoz fosfat yolu ve sorbitol yolu gibi farklı **metabolik yollara girebilir.**
- **Soruda** geçen, "Fruktoz, galaktoz ve mannoz gibi monosakkaritler, karaciğerde glukokinaz ile glukoz-6-fosfata çevrilerek kullanılır" **cümlesi yanlıştır. Heksokinaz** vücutta pek çok heksozun fosforile edilmesinde rol oynar. Örneğin; fruktozun ana metabolizma yollarına girebilmesi için önce fosforile edilmesi gerekir. Bu **heksokinaz** veya **fruktokinaz** tarafından sağlanır.

Glukozun hücre içine taşınma şekilleri

	Kotransport	Kolaylaştırılmış transport
İnsüline duyarlı		Dokuların çoğu Ör. İskelet kası ve yağ dokusu
İnsüline duyarsız	Bağırsak epiteli Böbrek tübülleri Koroid pleksus	Eritrosit, Lökosit, Göz lensi, Kornea, Karaciğer, Beyin

Glukokinaz ve heksokinaz enzimlerinin karşılaştırılması

	Glukokinaz	Heksokinaz
Bulunduğu Doku	Karaciğer ve pankreas β hücreleri	Karaciğer ve pankreas hariç tüm dokular
Substrat Özgüllüğü	Glukoz	Heksozlar
Km	Yüksek	Düşük
Glukoza Olan Afinitesi	Düşük	Yüksek
Maksimum Hız (Vmax)	Yüksek	Düşük
Glukoz -6-fosfat İle İnhibisyon	Hayır	Evet
İnsülin Salınımına Bağlı Aktivitesi	Artar	Değişmez

2. Glikolizde aşağıdakilerden hangisinin işlevi yoktur? (Nisan-2002)

A) Ribüloz-1, 5- bifosfat
B) Glukoz -6- fosfat
C) Fruktoz -1, 6- bifosfat
D) 3-Fosfogliserat
E) 1, 3- Bifosfogliserat

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, glikolizde açığa çıkan ara ürünlerin bilinmesidir. Ancak işaretlenecek seçeneğe konulan bileşik soru için ileri derecede kolaylaştırıcı bir unsur olmuştur.

- **Ribüloz-1, 5-bifosfat,** glikolizde oluşan bir ara bileşik değildir. Daha çok **kloroplastlarda Calvin döngüsü** denilen bir reaksiyonda görev alır.

"Glikoliz" başlıklı şekile bakınız.

"Glikolizde görevli bazı enzimler ve önemli özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

3. Aşağıdaki enzimlerden hangisi hem glukoneogenez, hem de glikolizde kullanılır? (Eylül-1988)

A) Fosfofruktokinaz- 1
B) Pirüvat kinaz
C) Fosfogliserat kinaz
D) Fruktoz -1,6-bifosfataz
E) Glukoz -6-fosfataz

Doğru cevap: C

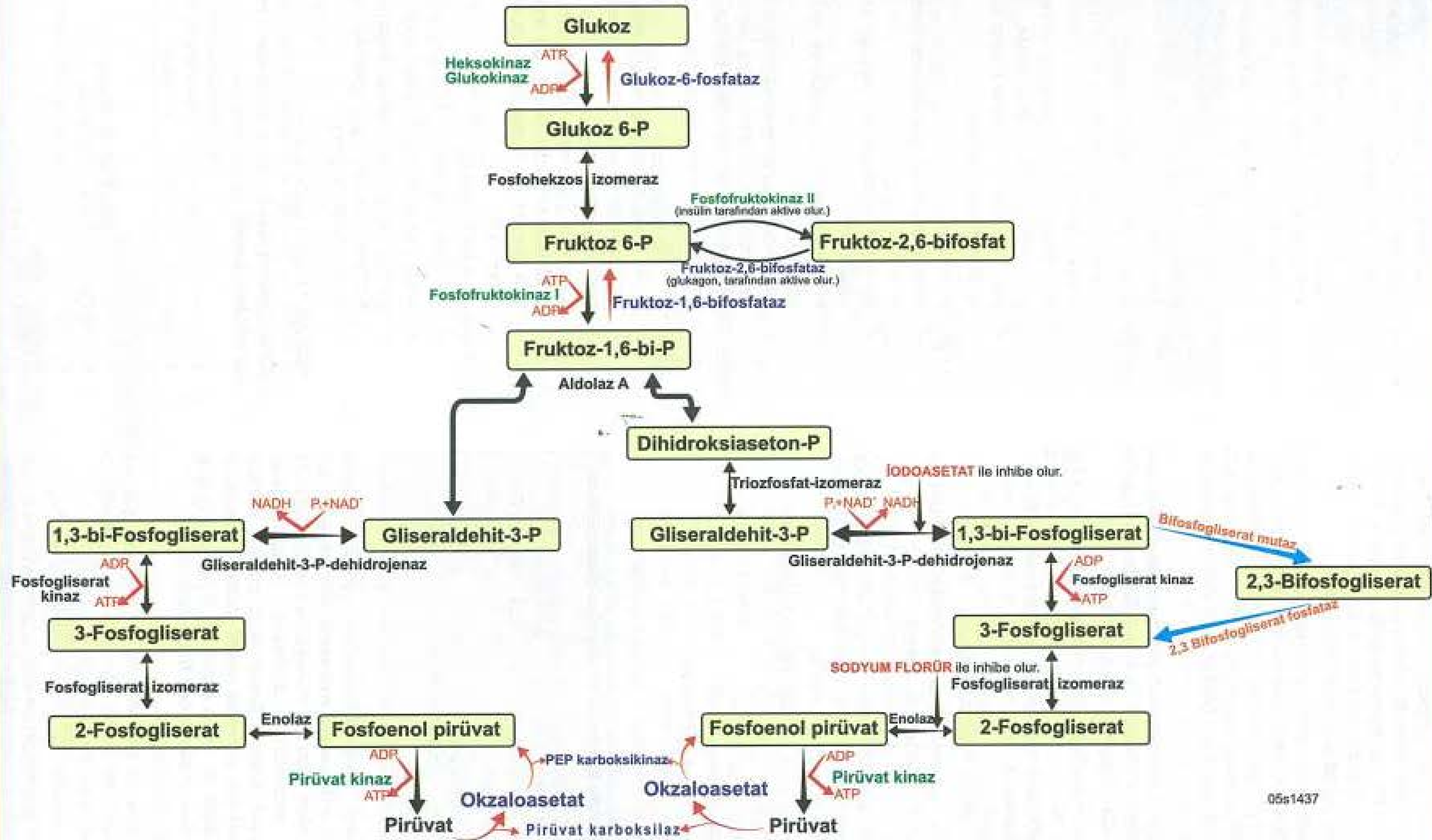
Soruda, glikolizde ve glukoneogenezde görevli tek yönlü enzimler sorgulanmaktadır. Doğru seçenek olan fosfogliserat kinaz çift yönlü bir enzim olup, bu yönüyle glikolizdeki tek yönlü kinaz enzimlerinden (Glukokinaz, Heksokinaz, Fosfofruktokinaz-1, Pirüvat kinaz) ayrılmaktadır.

- **Fosfogliserat kinaz; glikolizde görevli** bir enzim olup, reaksiyonda substrat düzeyinde fosforilasyonla **ATP sentezi** gerçekleşmektedir. Reaksiyon glikolizde görevli diğer kinaz enzimlerinden farklı olarak **çift yönlüdür.** Dolayısıyla hem **glikoliz** hem de **glukoneogenez**de görevli bir enzimdir.

Glikolizde görevli bazı önemli enzimler ve önemli özellikleri

Enzim Adı	Önemli Özellikleri
Glukokinaz	- Tek yönlüdür. - Glikolizin düzenleyici enzimlerindendir. - İnsülin hakimiyetinde aktiftir. - ATP harcanır. - Km'i yüksek, glukoza ilgisi düşüktür. - Vmax'ı yüksektir. - Karaciğer ve pankreasta bulunur. - Karaciğerde glukokinaz aktivitesi glukokinaz regülatör protein (GKRP) tarafından düzenlenir. - Transferaz enzimidir (kinaz enzimleri fosfat transferi yapar).
Heksokinaz	- Tek yönlüdür. - Glikolizin düzenleyici enzimlerindendir. - ATP harcanır. - Km'i düşük, glukoza ilgisi yüksektir. - Vmax'ı düşüktür. - Karaciğer ve pankreas dışındaki dokularda bulunur. - Glukoz -6-fosfat ile inhibe olur.
Fosfofruktokinaz-1	- Tek yönlüdür. - Glikolizin en önemli düzenleyici enzimidir. - İnsülin hakimiyetinde aktiftir. - ATP harcanır. - Fruktoz -2, 6-bifosfat ile (allosterik) aktive olur. - Sitrat ile inhibe olur.
Aldolaz A	- Fruktoz -1,6-bifosfatın dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehit -3- fosfata dönüşümünü katalizler. - Glikolizde %100 verim artışı sağlayan enzimdir. - Liyaz enzim grubuna aittir.
Gliseraldehit -3-P dehidrojenaz	- Serbest inorganik fosfatın bağlandığı basamaktır. - Glikolizdeki tek oksidoredüktaz enzimidir. - İyodoasetat ile inhibe olur.
Fosfogliserat kinaz	- Substrat düzeyinde fosforilasyon ile ATP sentezlenir. - Glikolizdeki çift yönlü kinaz enzimidir.
Enolaz	- Sodyum florür ile inhibe olur. - Liyaz enzim grubuna aittir.
Pirüvat kinaz	- Tek yönlüdür. - Glikolizin düzenleyici enzimlerindendir. - İnsülin hakimiyetinde aktiftir. - Substrat düzeyinde fosforilasyon ile ATP sentezlenir. - Fruktoz-1,6-bifosfat ile aktive olur. - Alanin ile inhibe olur.

Glikoliz



Glukoz
Heksokinaz
Glukokinaz
ATP
ADP
Glukoz-6-fosfataz
Glukoz 6-P
Fosfohekzos izomeraz
Fosfofruktokinaz II
(insülin tarafından aktive olur.)
Fruktoz 6-P
Fruktoz-2,6-bifosfat
Fruktoz-2,6-bifosfataz
(glukagon, tarafından aktive olur.)
Fosfofruktokinaz I
Fruktoz-1,6-bifosfataz
Fruktoz-1,6-bi-P
Aldolaz A
Dihidroksiaseton-P
Triozfosfat-izomeraz
İODOASETAT ile inhibe olur.
NADH
P_i+NAD⁺
1,3-bi-Fosfogliserat
Gliseraldehit-3-P
Gliseraldehit-3-P-dehidrojenaz
Bifosfogliserat mutaz
2,3-Bifosfogliserat
2,3 Bifosfogliserat fosfataz
Fosfogliserat kinaz
3-Fosfogliserat
SODYUM FLORÜR ile inhibe olur.
Fosfogliserat izomeraz
2-Fosfogliserat
Enolaz
Fosfoenol pirüvat
PEP karboksikinaz
Pirüvat kinaz
Okzaloasetat
Pirüvat
Pirüvat karboksilaz
05s1437

- **Fosfofruktokinaz-1 (PFK-1); glikolizde görevli** bir enzim olup, glikolizin **tek yönlü** ve en önemli düzenleyici enzimidir. Aynı zamanda glikolizde **ikinci ATP'nin harcandığı** basamaktır. PFK-1, **fruktoz -2,6- bifosfat** ile allosterik olarak aktive olurken, **sitrat** tarafından inhibe olur.
- **Pirüvat kinaz; glikolizde görevli** bir enzim olup, glikolizin **tek yönlü** ve düzenleyici enzimlerindendir. Reaksiyonda substrat düzeyinde fosforilasyon ile **ATP sentezi** gerçekleşmektedir. **Fruktoz -1,6-bifosfat** tarafından feed forward (ileri besleme) ile aktive edilir.
- **Fruktoz-1,6-bifosfataz; glukoneogenezde** görevli **tek yönlü** bir enzimdir. Fruktoz-1,6-bifosfatın fruktoz-6-fosfata dönüşümünü katalize etmektedir.
- **Glukoz-6-fosfataz; glukoneogenezde** görevli **tek yönlü** bir enzim olup, glukoz-6-fosfatın glukoza dönüşümünü katalizler. **Endoplazmik retikulum** içim markır enzimdir.

"Glikoliz" başlıklı şekile bakınız.

"Glikolizde görevli bazı enzimler ve önemli özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

4. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin katalizlediği reaksiyon substrat düzeyinde fosforilasyona örnektir? (Nisan-2017 Orijinal)

A) Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz
B) Fosfogliserat kinaz
C) Pirüvat dehidrojenaz
D) Sitrat sentaz
E) Asetil-KoA karboksilaz

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki glikoliz enzimlerinden hangisinin aktivitesi sonucu ATP oluşur?** (Eylül-2004, Nisan-2017 Benzeri)
>
> A) Heksokinaz
> B) Fosfofruktokinaz – 1
> C) Enolaz
> D) Fosfogliserat kinaz
> E) Gliseraldehit -3- fosfat dehidrojenaz
>
> ***Doğru cevap: D***

Soruda, enerji metabolizmasında yüksek enerjili bileşiklerden ATP sentezlenmesine aracılık eden bir mekanizma olan substrat düzeyinde fosforilasyonda rol alan enzimlerin bilinmesi istenmektedir. Burada yüksek enerjili fosfat bağı içeren ATP'nin sentezlenmesi için gereken enerji elektron transport zincirinden değil de bir substrattan elde edildiği için olayın adı substrat düzeyinde fosforilasyondur.

- **Fosfogliserat kinaz;**
  - ✓ Glikolizde yer alan bir enzim olup; yüksek enerjili bir bileşik olan 1,3-bifosfogliseratı 3-fosfogliserata çevirir.
  - ✓ Bu esnada ADP'den ATP sentezi olur.
  - ✓ ATP sentezi için gerekli olan enerji yüksek enerjili bir bileşik olan 1,3-bifosfogliserat molekülünden (bu molekül fosfogliserat kinaz enziminin substratıdır) elde edildiği için bu olaya **substrat düzeyde fosforilasyonla** ATP sentezi denilir.
  - ✓ Substrat düzeyinde fosforilasyonla ATP ve GTP sentezi yapan iki enzim daha bilinmektedir.
  - ✓ Bir glikoliz enzimi olan **pirüvat kinaz** fosfoenol pirüvatı pirüvata dönüştürürken substrat düzeyinde fosforilasyon ile ATP sentezlemektedir.
  - ✓ Diğer enzim ise Krebs Döngüsü'nde yer alır. Süksinil-KoA'yı süksinata çeviren **süksinat tiyokinaz (Süksinil-KoA sentetaz)** enzimi substrat düzeyde fosforilasyon ile GTP sentezler.
- **Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz;**
  - ✓ Gliseraldehit-3-fosfatı 1,3- bifosfogliserata çevirir.
  - ✓ Bu reaksiyon glikolizdeki oksidasyon ve redüksiyonun olduğu basamaktır.
  - ✓ Burada sitozolik NADH'lar üretilir. Bu basamağı iyodoasetat inhibe eder.
- **Pirüvat dehidrojenaz;**
  - ✓ Krebs Döngüsü ile glikolizi birbirine bağlayan bir enzimdir.
  - ✓ Bu enzim mitokondride pirüvatı asetil-KoA'ya okside eder.
  - ✓ Bu esnada bir NADH üretilir ve bir CO_2 ortama salınır.
  - ✓ Pirüvat dehirojenaz enzimi B1(tiyamin pirofosfat), B2 (riboflavin), B3 (niasin), B5 (pantotenik asit) ve lipoik asit olmak üzere beş tane koenzim kullanır.
- **Sitrat sentaz;**
  - ✓ Krebs Döngüsü'nde rol alan bir enzimdir.
  - ✓ Okzaloasetat ile asetil-KoA'yı birleştirir ve sitrat sentezini katalizler.
  - ✓ Bu enzim düzenleyici bir enzim olup ATP, NADH+H, süksinil-KoA ve yağ asitlerinin açil-KoA türevleri tarafından inhibe olurken ADP ile aktive olur.
- **Asetil-KoA karboksilaz;**
  - ✓ Yağ asidi sentezindeki düzenleyici basamaktır.
  - ✓ Asetil-KoA'yı malonil-KoA'ya çevirir.
  - ✓ Enzim koenzim olarak biyotin kullanır. Karboksilasyon için gerekli olan CO_2 bikarbonattan sağlanır.

"Glikoliz" başlıklı şekile bakınız.

"Glikolizde görevli bazı enzimler ve önemli özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

5. Aşağıdaki seçeneklerin hangisinde aynı reaksiyonu katalizleyen enzimler beraber verilmiştir? (Eylül-1996)

A) Fosfofruktokinaz - Glukokinaz
B) Fosfofruktokinaz - Heksokinaz
C) Pirüvat karboksilaz - PEP karboksikinaz
D) Fruktokinaz - Glukokinaz
E) Glukokinaz - Heksokinaz

Doğru cevap: E

Glikolizde görevli enzimler ve özellikle düzenleyici basamaklar sık sık sorgulanmaktadır. Soruda, glikolizin ilk reaksiyonunu farklı dokularda katalize eden iki önemli enzimin bilinmesi istenmektedir.

- **Glukokinaz** sadece **karaciğer ve pankreasın beta-hücrelerinde** bulunurken, **heksokinaz** çoğu dokuda bulunur.

  Her ikisi de glukozun, glukoz-6-fosfata çevrilmesinde rol alır.

Glukokinaz ve heksokinaz enzimlerinin karşılaştırılması

	Glukokinaz	Heksokinaz
Bulunduğu Doku	Karaciğer ve pankreas ß hücreleri	Karaciğer ve pankreas hariç tüm dokular
Substrat Özgüllüğü	Glukoz	Heksozlar
Km	Yüksek	Düşük
Glukoza Olan Afinitesi	Düşük	Yüksek
Maksimum Hız (Vmax)	Yüksek	Düşük
Glukoz -6-fosfat İle İnhibisyon	Hayır	Evet
İnsülin Salınımına Bağlı Aktivitesi	Artar	Değişmez

"Glikoliz" başlıklı şekile bakınız.

"Glikolizde görevli bazı enzimler ve önemli özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

6. Sağlıklı kişilerde kan şekerinin normal değerlerde tutulmasında görev alan doku ve bu görevle ilgili enzimler aşağıdakilerden hangisinde birlikte verilmiştir? (Nisan-2006)

	Doku	Enzimler
A)	Karaciğer	Glukokinaz, Glukoz -6-fosfataz
B)	Pankreas	Glukokinaz, Glukoz -6-fosfataz
C)	Karaciğer	Heksokinaz, Glukokinaz
D)	Karaciğer	Fosfofruktokinaz, Heksokinaz
E)	Pankreas	Heksokinaz, Glukoz -6-fosfataz

Doğru cevap: A

Kan şekerini düzenlemede görevli enzimler olan glukokinaz ve glukoz-6-fosfataz TUS'da çok sık sorulan enzimlerdir. Soruda, bu iki enzim aynı soruda sorgulanmaktadır.

- **Kan şekerinin düzenlenmesinde** görevli başlıca organ **karaciğerdir.**
  - ✓ **Tokluk** durumunda, portal sistemle karaciğere yüksek miktarlarda gelen glukoz, **glukokinaz** ile glikoliz ve glukojen sentezi için gerekli olan glukoz -6- fosfata dönüştürülür.
  - ✓ **Açlık** durumunda ise **glukoz-6- fosfataz** enzimi aracılığı ile karaciğerden kana glukoz çıkışı sağlanır.

7. Eritrositlerde, aşağıdakilerden hangisi glikolizin yan ürünü olarak oluşur? (Eylül-2003)

A) Gliseraldehit-3-fosfat
B) 2- Fosfogliserat
C) 3- Fosfogliserat
D) 1, 3- Bifosfogliserat
E) 2,3- Bifosfogliserat

Doğru cevap: E

Glikolizde bir yan ürün olan 2,3- bifosfogliserat her yönüyle çok sık sorulmaktadır. Soruda, glikolizin çoğu dokunun oksijenlenmesinde görevli 2,3- bifosfogliseratın bilinip bilinmediği sorgulanmaktadır.

- 1,3-Bifosfogliserat, **2,3-bifosfogliserata** etkisi ile **2,3-bifosfogliserata** (2,3 BPG) dönüştürülür (Şekil). 2,3 BPG, birçok hücrede çok az miktarlarda bulunurken, eritrositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur.
- **Anaerobik glikolizin** bir **yan ürünü** olan **2,3-BPG** dokuların oksijenlenmesinde önemli rol oynamaktadır.
- **Artan 2,3-BPG düzeyi** oksijen disosiyasyon eğrisinin sağa kaymasına ve **hemoglobinin oksijene ilgisinin azalmasına** neden olur.
- Gliseraldehit-3-fosfat, 2-fosfogliserat, 3-fosfogliserat ve 1,3-bifosfogliserat glikolizde oluşan ara ürünlerdir.

Glikoliz" başlıklı şekile bakınız.

"Glikolizde 2,3- bifosfogliserat" başlıklı şekile bakınız.

"Glikolizde görevli bazı enzimler ve önemli özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

8. Anaerobik glikolizde 1 mol glukoz başına kaç mol ATP, kaç mol NADH+H oluşmaktadır? (Eylül-1988)

A) 4 ATP + 2 NADH+H
B) 4 ATP + 4 NADH+H
C) 16 ATP + 4 NADH+H
D) 2 ATP + 2 NADH+H
E) 2 ATP + 4 NADH+H

Doğru cevap: A



Glikolizde 2,3- bifosfogliserat

Soruda, anaerobik glikolizin enerji değerine ait çok temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- **Glikoliz**, glukozun kullanımı için ana yol olup tüm hücrelerde yer alır. Ortamda oksijen bulunduğu zaman aerobik, mitokondrisi olmayan veya yeterince oksijen yokluğunda anaerobik glikoliz gerçekleşir.
- Anaerobik **glikoliz sonucu son ürün olarak** laktat oluşur. Bu durumda, 1 mol glukozdan **4 ATP** ve **2 NADH+H** oluşur.
- Dikkat edilirse bu soruda **net kazanç sorulmamıştır.** Eğer net kazanç sorulsaydı;
  - ✓ Tabloda görüleceği üzere **glukokinaz** ve **fosfofruktokinaz-1** basamağında **birer ATP** kullanılır.
  - ✓ **Fosfogliserat kinaz** basamağı iki kez tekrarladığı için kazanılan iki ATP, baştaki **iki ATP'yi** karşılar.
  - ✓ **Gliseraldehit-3- fosfat dehidrojenaz** basamağında **kazanılan** iki adet **NADH+H'ı** da **laktat dehidrojenaz** kullanır.
  - ✓ Böylece sadece glikolizin son basamağında bulunan **pirüvat kinaz** basamağındaki **iki ATP** net kazanç şeklinde kalır.

Anaerobik glikolizin enerji verimi

Reaksiyon	Kullanılan	Kazanılan	ATP değeri
Heksokinaz veya glukokinaz	1 ATP		- 1 ATP
Fosfofruktokinaz	1 ATP		- 1 ATP
Gliseraldehit-3-P dehidrojenaz		2 NADH (sitozolik)	+ 5 ATP
Fosfogliserat kinaz		2 ATP	+ 2 ATP
Pirüvat kinaz		2 ATP	+ 2 ATP
Laktat dehidrojenaz	2 NADH (sitozolik)		- 5 ATP
Toplam			+ 2 ATP

9. Normal şartlarda aşağıdaki hücrelerin hangisinde bir gram glukozdan <u>en az</u> enerji elde edilir? (Eylül-1996)

A) Hepatosit
B) Beyin hücresi
C) Eritrosit
D) İskelet kası
E) Böbrek medüllası

Doğru cevap: C

Soruda, anaerobik glikolizin gerçekleştiği hücrelerin bilinmesi istenmektedir, ancak soru kökünde yer alan normal şartlarda ifadesi ile egzersiz yapan iskelet kası bu kapsam dışına konulmuştur.

- **Bir molekül glukoz aerobik şartlarda** yıkıldığında (Bir önceki sorudaki tablo);
  - ✓ **Gliserolfosfat mekiğini** kullanan **beyin, iskelet kası** vb dokularda net **30 ATP**
  - ✓ **Malat-aspartat mekiğini** kullanan **karaciğer, kalp kası, böbrek** vb dokularda ise net **32 ATP** kazanç sağlar.
- **Eritrositlerde, mitokondri bulunmadığı** için glikoliz daima **laktat oluşumuyla** sonuçlanır. Sonuç olarak eritrositlerde bir molekül glukozdan **net iki ATP** kazanç söz konusudur.
- Dolayısıyla glukozdan **en az enerji** elde eden yer **eritrositler**dir.

10. Aerobik glikolizdeki oksidasyon tepkimesini katalizleyen enzimin koenzimi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2015 Orijinal)

A) FMN
B) NADP
C) FAD
D) NAD
E) Lipoik asit

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Glikoliz görevli bir oksido-redüktaz enzimi olan gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz enziminin koenzimi aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-2015 BENZERİ)
>
> A) NAD
> B) FAD
> C) Tiyamin
> D) Biyotin
> E) Pantotenik asit
>
> ***Doğru cevap: A***

Glikolizin tüm özellikleri TUS'da soru olarak karşımıza gelebilir. Bu sorunun amacı, glikolizde NADH+H üreten tek oksido-redüksiyon basamağının gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz tepkimesi olduğunun bilinmesidir.

- **Glikolizde** glukozun pirüvata dönüşümü iki aşamada gerçekleşir. Glikolizin ilk beş reaksiyonu, ATP kullanılarak glukoz ve fruktozun fosforillenmiş şekillerinin sentezlendiği **enerji yatırımı fazı** (hazırlık fazı = preparatory phase) olarak değerlendirilir. Glikolizin son beş reaksiyonu ise **enerji üretim fazını oluşturur.**
- 6. reaksiyonda enerji üretim fazı başlar. Gliseraldehit-3-fosfatın, **gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz** ile 1,3- bifosfogliserata dönüşmesi glikolizdeki tek **oksido-redüksiyon reaksiyonu**dur. Bu reaksiyonda NAD+'den sitozolik olarak NADH+H üretilmektedir. Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz, **iyodoasetat ile inhibe olur.**
- **NADP+**, genelde **indirgeyici biyosentez** reaksiyonlarında NADPH şeklinde kullanılır. Başlıca NADPH üretimi **heksoz monofosfat yolunun** oksidatif basamaklarında olmaktadır.
- **FAD+**, aynı NAD+ gibi oksidasyon basamaklarında kullanılmasına rağmen glikolizde görev almaz. Başlıca rol oynadığı reaksiyonlar; **pirüvat dehidrojenaz, süksinat dehidrojenaz, glutatyon redüktaz, açil-KoA dehidrojenaz**dır.
- **FMN**'nin görev aldığı **en önemli enzim** ise; ETZ'de kompleks I olarak görev yapan **NADH dehidrojenazdır.** Ayrıca **FMN** ve **FAD, nitrik oksit sentaz** enziminin kofaktörleri arasında bulunmaktadır.

- **Lipoik asit,** alfa-ketoasitlerin oksidatif dekarboksilasyon reaksiyonlarında görev alan beş koenzimden biridir. Bu enzimler; **pirüvat dehidrojenaz, alfa-ketoglutarat dehidrojenaz, dallı zincirli alfa-ketoasit dehidrojenaz**dır.
- **Tiyamin, alfa-keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonu** (pirüvat dehidrojenaz, alfa-ketoglutarat dehidrojenaz, dallı zincirli alfa-ketoasit dehidrojenaz) ve **transketolaz** enzimlerinin koenzimidir.
- **Biyotin, karboksilasyon** reaksiyonlarında koenzimdir. Aktive edilmiş karbondioksitin taşıyıcısıdır.
- **Pantotenik asit,** açil gruplarının taşınmasını sağlayan **koenzim A**'nın bir **bileşenidir.** Koenzim A, açil gruplarını taşıyan bir tiyol grubu içerir. Bu yapılara örnekler; **süksinil-KoA, yağ açil-KoA** ve **asetil-KoA**'dır. Pantotenik asit ayrıca, **yağ asit sentetazın** açil taşıyıcı protein bölgesinin de yapısal bileşenidir. **Yağ** asit **sentezi** ve yağ asitlerinin **yıkımında** gerekli olan bir vitamindir. Pantotenik asit ayrıca **oksidatif dekarboksilasyon** reaksiyonlarında görev alan beş koenzimden biridir.

11. Aşağıdakilerden hangisi glikolizi hızlandıran allosterik bir modülatördür? (Eylül-2011)

A) ATP
B) Glukoz-6-fosfat
C) Fruktoz-2,6-bifosfat
D) Sitrat
E) Alanin

Doğru cevap: C

Sorunun amacı olarak, glikolizin düzenleyici basamakları üzerinde etkinliği olan maddelerin bilinmesi amaçlanmıştır. Seçeneklerin her birinin özenle seçildiği görülmektedir. Soruda D seçeneğinde sitrat ile fosfofruktokinaz-1 üzerindeki inhibisyon, alanin ile pirüvat kinaz üzerindeki inhibisyon, B seçeneğindeki glukoz-6-fosfat ile heksokinaz üzerindeki inhibisyonun bilinmesi de amaçlanmıştır.

- **Glikolizin tek yönlü** ve **düzenleyici** basamaklarında görevli enzimler;
  - ✓ **Glukokinaz - Heksokinaz**
  - ✓ **Fosfofruktokinaz-1**
  - ✓ **Pirüvat kinaz**
- **Glukokinaz,** karaciğer ve pankreasta bulunur. Tokluk durumunda **insülin** hakimiyetinde defosforile aktifken, açlık durumunda **glukagon** hakimiyetinde fosforile inaktiftir.
- **Heksokinaz,** karaciğer ve pankreas dışındaki dokularda bulunur. **Glukoz-6-fosfat** ile inhibe olur.
- **Fosfofruktokinaz-1;**
  - ✓ Tokluk durumunda **insülin** hakimiyetinde defosforile aktifken, açlık durumunda **glukagon** hakimiyetinde fosforile inaktiftir.
  - ✓ Fosfofruktokinaz-2 ile sentezlenen **fruktoz -2,6-bifosfat** ile aktive olurken, **sitrat** tarafından inhibe olur.
  - ✓ Ayrıca enerjinin azaldığının bir göstergesi olan **AMP** ve **ADP'**nin kaslarda artması, fosfofruktokinazı aktive ederek enerji oluşumunu artırır.
- **Pirüvat kinaz;**
  - ✓ Tokluk durumunda **insülin** hakimiyetinde defosforile aktifken, açlık durumunda **glukagon** hakimiyetinde fosforile inaktiftir.
  - ✓ **Fruktoz -1,6- bifosfat** ileri besleme (feed forward) ile aktive ederken, **alanin** tarafından inhibe olur.

12. Glukoz -6- fosfat hangi enzimi negatif feedback ile inhibe eder? (Eylül-2000)

A) Glukoz-6- fosfataz
B) Pirüvat kinaz
C) Fosfoglukomutaz
D) Heksokinaz
E) Pirüvat dehidrojenaz

Doğru cevap: D

Soruda, birçok dokuda glikolizde görevli ilk enzim olan heksokinazla ilgili çok temel bir bilginin bilinmesidir.

- **Kan dolaşımından glukozu alıp glukoz -6-fosfata çeviren iki enzim bulunur; Glukokinaz** ve **heksokinaz**
  - ✓ **Glukokinaz;** Karaciğer ve pankreasda bulunur, glukoz için yüksek Km (düşük ilgi), yüksek Vmax'a sahiptir.

    Glukoz- 6-fosfat ile inhibe olmaz, **insülinle regüle edilir.**
  - ✓ **Heksokinaz;** Birçok dokuda yer alır, glukoz için düşük Km (yüksek ilgi), düşük Vmax'a sahiptir. **Glukoz -6- fosfat ile inhibe olur,** insülinden etkilenmez.
  - ✓ **Glukoz-6-fosfataz;** endoplazmik retikulumdan **kana serbest glukoz** verilmesinde görevlidir. Hormonal olarak (insulin, glukagon) denetlenir.
  - ✓ **Pirüvat kinaz;** glikolizin son düzenleyici basamağıdır. Hormonal olarak (**insülin, glukagon**) denetlendiği gibi, aynı zamanda **fruktoz-1,6-bifosfat** ile ileri besleme şeklinde aktive edilirken **alanin** ile de inhibe olmaktadır.
  - ✓ **Fosfoglukomutaz; glukoz-6-fosfat ile glukoz-1- fosfatı** birbirine izomere eden enzimdir.
  - ✓ **Pirüvat dehidrojenaz;** aerobik glikolizin son ürünü olan **pirüvatın** geri dönüşümsüz olarak mitokondride **asetil-KoA'ya dönüşümünü** katalize eder. Glukoz-6-fosfatın bu enzim üzerinde etkinliği yoktur.

13. Glikolizin ATP ve sitrat ile inhibe AMP ile aktive olması aşağıdaki enzimlerin hangisi ile olur? (Nisan-1994)

A) Heksokinaz
B) Glukokinaz
C) Fosfofruktokinaz- 1
D) Pirüvat kinaz
E) Glukoz-6- fosfataz

Doğru cevap: C

Soruda, glikolizin en önemli düzenleyici enzimi olan fosfofruktokinaz–1 üzerinde etkinliği olan maddelerin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Glikolizin tek yönlü** ve **düzenleyici** basamaklarında görevli enzimler;
  - ✓ **Glukokinaz - Heksokinaz**
  - ✓ **Fosfofruktokinaz-1**
  - ✓ **Pirüvat kinaz**

- **Glukokinaz;** karaciğer ve pankreasta bulunur. Tokluk durumunda **insülin** hakimiyetinde defosforile aktifken, açlık durumunda **glukagon** hakimiyetinde fosforile inaktiftir.
- **Heksokinaz;** karaciğer ve pankreas dışındaki dokularda bulunur. **Glukoz-6-fosfat** ile inhibe olur.
- **Fosfofruktokinaz-1;**
  - ✓ Tokluk durumunda **insülin** hakimiyetinde defosforile aktifken, açlık durumunda **glukagon** hakimiyetinde fosforile inaktiftir.
  - ✓ Fosfofruktokinaz-2 ile sentezlenen **fruktoz -2,6-bifosfat** ile aktive olurken, **sitrat** tarafından inhibe olur.
  - ✓ Ayrıca enerjinin azaldığının bir göstergesi olan **AMP** ve **ADP**'nin kaslarda artması, fosfofruktokinazı aktive ederek enerji oluşumunu artırır.
- **Pirüvat kinaz;**
  - ✓ Tokluk durumunda **insülin** hakimiyetinde defosforile aktifken, açlık durumunda **glukagon** hakimiyetinde fosforile inaktiftir.
  - ✓ **Fruktoz -1,6- bifosfat** ileri besleme (feed forward) ile aktive ederken, **alanin** tarafından inhibe olur.
- **Glukoz-6-fosfataz;**
  - ✓ **Karaciğer** ve **böbrekte** bulunan bir enzim olup **glukoneogenezde** görevlidir.

"Glikoliz" başlıklı şekile bakınız.

"Glikolizde görevli bazı enzimler ve önemli özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

14. Glikolizde, dihidroksiaseton fasfatın gliseraldehit-3-fosfata dönüşümünü iki yönlü olarak katalizleyen enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos-2017 Orijinal)

A) Heksokinaz
B) Aldolaz
C) Trioz fosfat izomeraz
D) Enolaz
E) Fosfogliseromutaz

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Glikolizde, trioz fosfat izomerazın iki yönlü olarak birbirine dönüşümünü katalizlediği moleküller aşağıdaki seçeneklerden hangisinde doğru olarak verilmiştir?** (Ağustos 2017 BENZERİ)
>
> A) Glukoz-6-fosfat, Pirüvat
> B) Fruktoz-6-fosfat, Gliseraldehit-3-fosfat
> C) Gliseraldehit-3-fosfat, Dihidroksiaseton fosfat
> D) 1,3-Bifosfogliserat, 3-Fosfogliserat
> E) Fosfoenol pirüvat, 3-Fosfogliserat
>
> ***Doğru cevap: C***

Glikolizde, aldolaz A enzimi tarafından oluşturulan 3 karbonlu iki molekül olan gliseraldehit-3- fosfat ile dihidroksiaseton fosfatın birbirine dönüşümünü katalize eden enzimin trioz fosfat izomeraz olduğunun bilinmesi istenmektedir. Bu enzim için farklı bir bakış açısı da; glikolizde çift yönlü olarak aldoz (glukoz-6-fosfat) - ketoz (fruktoz-6-fosfat) dönüşümü yapan bir enzimdir.

- **Trioz fosfat izomeraz;** dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehit-3-fosfatın birbirine **dönüşümünü** sağlar. **Dihidroksiaseton fosfatın** glikolitik yolda daha fazla metabolize olabilmesi için **gliseraldehit-3-fosfata** izomerize olması gerekmektedir. Ayrıca bu enzimin glikolizde aldoz-ketoz şeker dönüşümü yapan bir enzim olduğu da unutulmamalıdır.
- **Glukokinaz – Heksokinaz;** glikolizin ilk enzimleri olup, **glukozun glukoz-6-fosfata** dönüşümünü katalize eder. Tek yönlü enzimlerdir.
- **Fosfofruktokinaz;** glikolizde **fruktoz-6-fosfatı, fruktoz-1,6-bifosfata** çevirmektedir. Glikolizin en önemli düzenleyici enzimdir. Tek yönlü bir enzimdir.
- **Aldolaz A;** glikolizde fruktoz-1,6-bifosfatı, geri dönüşümlü bir şekilde **dihidroksiaseton fosfat** ve **gliseraldehit-3- fosfata** ayırır.
- **Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz;** glikolizde **gliseraldehit-3-fosfatın, 1,3-bifosfogliserata** dönüşümünü katalize eder. Glikolizdeki tek oksido-redüktazdır.
- **Fosfogliserat kinaz; 1,3-bifosfogliseratı, 3-fosfogliserata** çevirir. **Substrat düzeyinde fosforilasyon ile ATP** sentezinin gerçekleştiği bir basamaktır.
- **Fosfogliserat izomeraz;** glikolizde **3-fosfogliseratı 2-fosfogliserata** dönüştürmektedir.
- **Enolaz; 2-fosfogliseratı fosfoenol pirüvata** dönüştürmektedir.
- **Pirüvat kinaz;** glikolizde **fosfoenol pirüvatın, pirüvata** dönüşümünü gerçekleştirir.

"Glikoliz" başlıklı şekile bakınız.

15.Aşağıdaki karbonhidrat metabolizması enzimlerinden hangisi glikolizde üretilen fruktoz-1,6-bifosfat tarafından aktive edilir? (Nisan-2017 Orjinal)

A) Pirüvat karboksilaz **B)** Glukoz-6-fosfataz
C) Fosfofruktokinaz **D)** Pirüvat kinaz
E) Glikojen sentaz

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Glikolizin düzenleyici enzimlerinden biri olan pirüvat kinaz üzerinde aktivasyon ve inhibisyon yapan maddeler hangi seçenekte birlikte verilmiştir?** (Nisan 2017 BENZERİ)
>
> A) Fruktoz-1,6-bifosfat, Alanin
> B) Fruktoz-2,6-bifosfat, Sitrat
> C) Gliseraldehit-3-fosfat, Sodyum florür
> D) Fruktoz-6-fosfat, İyodoasetat
> E) 1,3-Bifosfogliserat, Arsenit
>
> ***Doğru cevap: A***

Soruda, glikoliz enzimlerinden biri olan pirüvat kinazın fruktoz-1,6-bifosfat ile ileri besleme (feed forward) şeklinde aktive ve alanin tarafından inhibe edildiğinin bilinmesi istenmektedir.

- Glikolizin son düzenleyici enzimi olan **pirüvat kinaz;**
  - ✓ Fosfoenol pirüvattan pirüvat sentezini katalize eder.

- ✓ Reaksiyon tek yönlü olup glikolizdeki **substrat düzeyinde fosforilasyonla** ATP sentezi gerçekleşen iki basamaktan biridir.
- ✓ Tokluk durumunda insülin hakimiyetinde defosforile aktifken, açlık durumunda gukagon hakimiyetinde fosforile inaktiftir.
- ✓ Fosfofruktokinaz-1'in ürünü olan **fruktoz-1,6-bifosfat** ileri besleme (feed forward) şeklinde aktive ederken, alanin inhibe eder.

- **Sitrat;** fosfofruktokinaz-1'i, **sodyum florür;** enolazı, **iyodoasetat;** giseraldehit-3-fosfat dehidrojenazı inhibe eder. **Arsenitin** glikoliz üzerinde inhibisyon yapıcı etkisi yoktur. Arsenit; pirüvat dehidrojenaz, alfa-ketoglutarat dehidrojenaz ve dallı zincirli alfa-ketoasit dehidrojenazı inhibe eder.

"Glikoliz" başlıklı şekile bakınız.

"Glikolizde görevli bazı enzimler ve önemli özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

16. Serum glukoz seviyesi ölçümü yapılacak bir kan örneğinde glikolizi engellemek için örneğe aşağıdakilerden hangisi eklenmelidir? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Molibden **B)** Flor
C) Mangan **D)** Kalsiyum
E) Magnezyum

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Hastadan alınan bir kan örneğinde en erken 3 saat sonra kan glukozu tayin edilebiliyorsa, kan aşağıdaki tüplerden hangisine alınmalıdır?** (Nisan-2000, Eylül-2001, Mayıs-2011, Nisan 2015 BENZERİ)
>
> A) Lityum heparin içeren tüp
> B) Sodyum sitrat içeren tüp
> C) Sodyum-EDTA içeren tüp
> D) Potasyum-EDTA içeren tüp
> E) Heparin ve florit içeren tüp
>
> *Doğru cevap: E*

Kan glukozu ölçülürken kanın işleme alınamaması durumunda glikoliz devam etmektedir. Soruda, bu durumda glikolizi inhibe eden bir bileşiğin kullanılması gerektiği bilgisi sorgulanmaktadır.

- **Eritrositler** enerji kaynağı olarak sadece **glukozu kullanırlar.** Kan glukoz ölçümünde hastadan düz tüpe alınan kan örneği 15-20 dk pıhtılaşması için bekletilir, sonra santrifüj edilerek serumu ayrılır. Bu serum örneğinde kan glukozu ölçülür. Santrifüj ile eritrositler ortamdan uzaklaştığı için, serum glukoz değeri oda ısısında sekiz saat, + 4 derecede 72 saat bile beklese değişmez.
- Şayet **hasta kanı** bu süre zarfında santrifüj edilemeyecek veya hemen **işleme alınamıyacaksa,** kan glikolizi inhibe eden **sodyum fluorit** veya **iyodoasetat** içeren antikoagülanlı tüplere alınmalıdır. Çünkü kan bekledikçe eritrositler glukozu kullanmaya devam eder ve glukoz değeri saatte ortalama 8-10 mg/dl düşer. Sodyum fluorit, glikolizdeki enolaz enziminin inhibitörü iken, iyodoasetat, gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz enziminin inhibitörüdür.
- **Sonuç olarak** bu antikoagülanlar glikolizi bloke ettikleri için eritrositler glukozu kullanamaz. Böylece **glukoz ölçmek** amacı ile alınan **kan bekleyecekse glukoz değeri düşmemiş** olur.
- **Lityum heparinli tüpler** kan gazı ölçümlerinde, **sodyum sitratlı tüpler** koagülasyon testleri ve sedimantasyon ölçümünde, **sodyum** veya **potasyum EDTA'lı tüpler** kan sayımı için kullanılırlar.
- **Mangan,** hidrolaz, dekarboksilaz, transferaz enzimlerinin kofaktörüdür. Glikoprotein ve proteoglikan sentezinde önemlidir. Fazla inhale edildiğinde parkinsonizm belirtileri oluşturur.
- **Molibden,** oksidaz enzimlerinin bileşenidir. Eksikliği parenteral beslenmeye sekonder olarak meydana gelir.

"Glikoliz" başlıklı şekile bakınız.

"Glikolizde görevli bazı enzimler ve önemli özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

17. Aşağıdaki glikoliz enzimlerinden hangisi iyodoasetat tarafından inhibe edilir? (Ağustos- 2017 Orjinal)

A) Fosfofruktokinaz-1
C) Laktat dehidrojenaz
D) Pirüvat kinaz
E) Enolaz
E) Gliseraldehit-3 -fosfat dehidrojenaz

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Glikoliz için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?** (Ağustos- 2017 BENZERİ, Eylül 1999)
>
> A) Enolaz enziminin inhibitörü sodyum florürdür.
> B) Piruvat kinaz enziminin katalize ettiği reaksiyon substrat düzeyinde fosforilasyon gerçekleşen bir basamaktır.
> C) Gliseraldehit 3-fosfat dehidrojenaz enziminin inhibitörü iyodoasetattır.
> D) Aldolaz B enzimi glikolizde üç karbonlu molekülleri oluşturur.
> E) Fosfofruktokinaz-1 enzimi hız kısıtlayıcıdır.
>
> *Doğru cevap: D*

Soruda, glikolizde görevli bir enzim olan gliseraldehit -3-fosfat dehidrojenaz enziminin iyodoasetat tarafından inhibe edildiğinin bilinmesi istenmektedir.

- Gliseraldehit-3-fosfatın, **gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz** ile 1, 3- bifosfogliserata dönüşmesi glikolizdeki tek **oksido-redüksiyon** reaksiyonudur. Bu reaksiyonda sitozolik NADH+H üretilmektedir. Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz **iyodoasetat** ile inhibe olur.

Glikoliz" başlıklı şekile bakınız.

Glikolizde görevli bazı enzimler ve önemli özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

18.

I. Pirüvat kinaz tarafından katalizlenen basamak, kontrol basamaklarından biridir.
II. Sitrat birikimi, glikolizi inhibe eder.
III. Florür içeren tüpe alınan kan örneğinde, glikoliz inhibe olur.

Glikolizle ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Yalnız I **B)** Yalnız II
C) I ve III **D)** II ve III
E) I, II ve III

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Glikoliz ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) Glukokinaz, fosfofruktokinaz-1 ve pirüvat kinaz glikolizin kontrol basamaklarıdır.
> B) Sitrat ve ATP fosfofruktokinaz-1'i inhibe eder.
> C) Florit enolaz enzimini inhibe eder.
> D) İyodoasetat gliseraldehit fosfat dehidrojenazı inhibe eder.
> E) Arsenat varlığında biriken metabolit gliseraldehit-3-fosfattır.
>
> ***Doğru cevap: E***

Glikoliz, sitoplazmada glukozun pirüvata dönüştüğü bir metabolik süreçtir. Biyokimyasal yolaklardaki kontrol basamakları, bu basamakların nasıl düzenlendiği ve varsa enzim inhibitörleri mutlaka bilinmelidir. Bu soruda da sorgulanan bilgi bunlardır.

- Glukoz bütün hücrelerce enerji elde etmek için kullanılan bir monosakkarittir. Hücreye glukoz taşıyıcıları (GLUT) aracılığıyla alındıktan sonra sitoplazmada fosforile edilir. Fosforillenmiş monosakkaritler hücre dışına çıkamazlar. Glukoz sitoplazmada on basamak sonunda iki adet pirüvata dönüşür. Bu olayın adı glikolizdir.
- Glikolizin üç adet kontrol basamağı bulunur. Bunlar **glukokinaz, fosfofruktokinaz-1** ve **pirüvat kinazdır.**
- Fosfofruktokinaz-1 en önemli kontrol basamaklarından biridir. Bu basamak **ATP, sitrat** ve **asidoz** tarafından inhibe olurken, **AMP** ve **fruktoz-2,6-bifosfat** tarafından aktive edilir.
- Glikolizin inhibe eden ajanlar, **iyodoasetat, arsenik** ve **florürdür.**
  - ✓ İyodoasetat gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz basamağını inhibe ederken florür enolazı inhibe eder.
  - ✓ İyodoaset ve/veya florür içeren tüplere kan alındığında glikoliz inhibe olacağı için eritrositlerin glukozu kullanımı önlenmiş olur.
  - ✓ Arsenik gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz basamağında inorganik fosfat ile yarışır ve ürün olarak 1,3-bifosfogliserat yerine 1-arseno-3-fosfogliserat oluşur. Arsenat varlığında glikoliz devam eder, fakat net ATP kazancı sıfır olmaktadır.

19. ATP sentezinde inorganik fosfatın yerini alarak glikolizde ayırıcı etkinlik gösteren ajan aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2002)

A) Oligomisin **B)** Arsenat
C) Valinomisin **D)** Karbonmonoksit
E) Antimisin A

Doğru cevap: B

Arsenat, fosfat analoğudur ve glikolizde gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz reaksiyonunda fosfat ile yarışarak onun bağlanması gereken yere bağlanabilir. Bu soruda, arsenatın glikoliz üzerindeki ayırıcı etkinliği sorgulanmaktadır.

- Glikolizin 7. reaksiyonunda, **1,3- bifosfogliseratın** yüksek enerjili fosfat grubu, **fosfogliserat kinazın** katalizlediği bir reaksiyon ile ADP'ye aktarılarak **substrat düzeyinde fosforilasyon** ile ATP oluşur.
  - ✓ Eğer ortamda **arsenik varsa,** 1,3-bifosfogliseratın oluştuğu 6. reaksiyonda **arsenik inorganik fosfatla yarışır** ve **1- arseno- 3- fosfogliserat** oluşur.
  - ✓ Bu bileşik 7. reaksiyonda **spontan olarak arsenik** ve **3- fosfogliserata hidrolize** olur. Bu sırada **ATP üretimi olmadığı için ısı açığa çıkar.** Bu olay **substrat düzeyinde fosforilasyonun ayrılmasına** tipik bir **örnek** olarak verilebilir.
- **Antimisin A; sitokrom b ile sitokrom C_1** arasında elektron transportunu inhibe eder (KIII inhibisyonu).

20. Aşağıdaki enzim sınıflarından hangisi glikolizde rol oynamaz? (Eylül-2012)

A) Oksidoredüktaz **B)** Transferaz
C) İzomeraz **D)** Ligaz
E) Liyaz

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, glikolizde görev alan enzimlerin ve enzim sınıflarının bilinmesidir. Bu soru biyokimya soruları içinde çok zor bir soru olarak kabul edilebilir.

- **Ligazlar;** ATP'den elde edilen enerji ile kimyasal bağların sentezinde görevli enzimlerdir. (Örneğin; **sentetazlar, karboksilazlar).Gli kolizdeki** reaksiyonlarda böyle bir basamak **bulunmamaktadır.**
- **Oksidoredüktazlar;** oksidasyon-redüksiyon tepkimelerinde görev alırlar (Örneğin; **dehidrojenazlar).** Glikolizde **gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz** enzimi görev alır, NADH üretir.
- **Transferazlar;** fonksiyonel bir grubu (karbon, amino, fosfat) bir bileşikten diğerine transfer ederler (Örneğin; **kinazlar).** Glikolizde **heksokinaz** enzimi glukoza ATP'den bir fosfat transfer eder.
- **İzomerazlar;** izomerlerin birbirine dönüşümünü katalizler (Örneğin; **izomeraz, mutaz, epimeraz).** Glikolizde glukoz- 6-fosfatı izomeri olan fruktoz-6-fosfata çeviren enzim **fosfoglukoz izomerazdır.**
- **Liyazlar;** karbon-karbon, karbon-azot veya karbon-oksijen bağlarının parçalanmasını kataliz ederler (Örneğin; **aldolazlar, dekarboksilazlar).** Glikolizde **aldolaz A enzimi** fruktoz-1,6-bifosfattaki karbon-karbon bağlarını parçalayarak gliseraldehit-3-fosfat ve dihidroksiaseton fosfat açığa çıkar.

21. Aşağıdaki glikolitik yol enzimlerinden hangisinin eksikliği hemolitik anemiye neden olmaz? (Eylül-2008)

A) Heksokinaz B) Fosfofruktokinaz
C) Trioz fosfat izomeraz D) Pirüvat kinaz
E) Laktat dehidrojenaz

Doğru cevap: E

Soruda, anaerobik glikolizde görevli laktat dehidrojenaz (LDH) enziminin eksikliğinde enerji problemi ve dolayısıyla hemoliz gözlenmediğinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Glikolitik yolun** (Embden- meyerhof yolu) **enzimlerinin** doğumsal **eksiklikleri hemolitik anemiye** yol açar. Bu yoldaki enzim defektlerinin **%95'i pirüvat kinaz**, % 4'ü ise fosfoglukoz izomeraz eksikliğidir. Heksokinaz, trioz-fosfat izomeraz ve fosfofruktokinaz glikoliz enzimleri olup eksikleri hemolitik anemiye yol açar.
- **Olgun eritrositlerde, mitokondri yoktur** ve **ATP üretimi** tamamen **glikolize bağlıdır**. Hastaların eritrositleri tipik olarak % 5-25 oranında normal aktiviteye sahip pirüvat kinaz içerdiklerinden glikoliz oldukça azalmıştır.
- Glikolizin azalması ile **eritrositin membran bütünlüğü** ve yaşamı açısından gerekli olan ATP sentezinde eksiklik olur. Eritrosit membranındaki değişim sonucunda hücrenin şekli değişir ve retikulo endotelyal sistem, özellikle dalak makrofajları tarafından fagositozuna neden olur. Eritrositlerin parçalanması ve erken ölümü **hemolitik anemi** ile sonuçlanır.
- Laktat dehidrojenaz (LDH) eksikliğinde ise enerji problemi ve dolayısıyla hemoliz gözlenmemektedir. **Tam tersi hemolitik anemide** eritrositler hemolize uğradıkça **sitozolik bir enzim olan LDH kanda artar.**

22. Glikoliz sonucu oluşan pirüvat ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan-2013)

A) Anaerobik koşullarda laktat dehidrojenaz ile laktata çevrilir.
B) Glukoneogenez için fosfoenol pirüvat karboksikinaz ile fosfoenol pirüvata çevrilir.
C) Mikroorganizmalarda hipoksik ve anaerobik koşullarda etanole çevrilir.
D) Trikarboksilik asit döngüsünü beslemek gerektiğinde pirüvat karboksilaz ile okzaloasetata çevrilir.
E) Aerobik koşullarda, pirüvat dehidrojenaz ile asetil-KoA'ya çevrilir.

Doğru cevap: B

Aerobik glikolizin son ürünü olan pirüvat karbonhidrat metabolizmasında bir kavşak noktası mahiyetinde kabul edilebilir. Sorunun amacı, pirüvatın gidebileceği temel yolların bilinmesidir.

- Glikoliz sonucu oluşan pirüvattan direkt olarak oluşabilen bazı maddeler;
  - ✓ **Laktat;** anaerobik hücrelerde, NADH+H varlığında pirüvattan laktat dehidrojenaz enziminin katalizi ile oluşur.
  - ✓ **Etanol;** maya mantarları ve bazı bakterilerde etkindir. Bu yol insanlarda aktif değildir.
  - ✓ **Alanin;** aspartat aminotransferaz enziminin katalizlediği reaksiyonla transaminasyonla oluşur ve bu reaksiyon geri dönüşümlüdür.
  - ✓ **Okzaloasetat;** pirüvat karboksilaz enzimi ile oluşur ve bu reaksiyon tek yönlüdür.
  - ✓ **Asetil-KoA;** pirüvat dehidrojenaz enzimi ile oluşur ve bu reaksiyon tek yönlüdür.
- Glukoneogenezin ilk reaksiyonunda **mitokondride** bulunan pirüvat, **pirüvat karboksilaz** ile okzaloasetata dönüşür. Mitokondride oluşan **okzaloasetat**, mutlaka glukoneogenezin diğer enzimlerinin bulunduğu **sitozole geçmek zorundadır.**
- Ancak okzaloasetat mitokondri iç zarını direkt olarak geçemez. Önce mitokondriden sitozole geçebilen **malata indirgenir.** Sitozolde tekrar okzaloasetata okside olur. Okzaloasetat burada fosfoenol pirüvat karboksikinaz enzimi etkisi ile **fosfoenol pirüvata** (PEP) dönüşür.
- **Sonuç** olarak **pirüvattan direkt** olarak **tek bir reaksiyon** ile **fosfoenol pirüvat oluşamaz.**

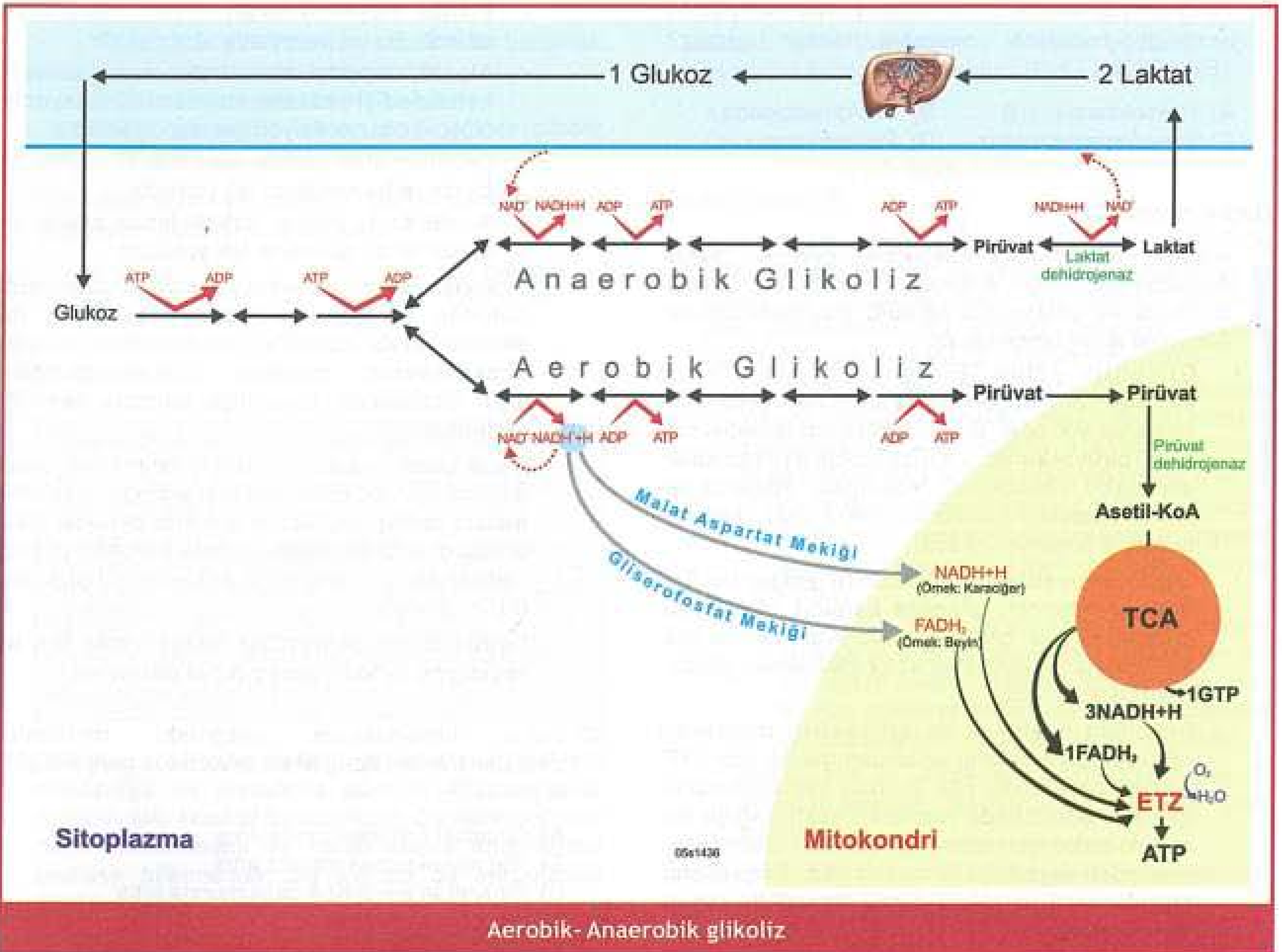
23. Doku hipoksisinde aşağıdaki metabolik değişikliklerden hangisi sitoplazmada gerçekleşir? (Eylül-2009)

A) Oksidatif fosforilasyonda artış
B) Yağ asit oksidasyonunda artış
C) Pirüvattan asetil-KoA oluşumunda artış
D) Laktat oluşumunda artış
E) Keton cisimlerinin kullanımında artış

Doğru cevap: D

Metabolizma ile ilgili bir yorum sorusudur. Soruyu doğru yanıtlayabilmek için hipoksik koşullarda çalışan yolları ve hangi metabolik yolun hücrenin hangi kısmında çalıştığını bilmek gerekmektedir. Soruyu çözmek için hangi metabolik yolun hangi hücre organelinde gerçekleştiğini bilmek yeterlidir.

- **Pirüvatın laktata dönüşümü**, anaerobik glikolizin son ve en önemli reaksiyonudur. Reaksiyon hücrenin **sitoplazmasında** gerçekleşir. Anaerobik glikolizde pirüvat, **laktat dehidrojenaz** ile laktata döner. **Çift yönlü** (reversible) bir reaksiyondur. Laktat dehidrojenaz reaksiyonunun yönü pirüvat ve laktatın hücre içi konsantrasyonlarına ve hücre içi **NADH+H / NAD+** oranına bağlıdır. Kalp kası laktatı tamamen TCA döngüsüne sokar.
- **Hipokside;**
  - ✓ **Oksidatif fosforilasyon** oksijen az olduğu için artamaz. Aynı zamanda oksidatif fosforilasyon sitozol değil, **mitokondride** gerçekleşir.
  - ✓ **Yağ asit oksidasyonu** artar, ancak yağ asit oksidasyonu da **mitokondride** gerçekleşir.
  - ✓ **Pirüvatın asetil-KoA'ya** dönüşümü azalır. Pirüvatın, asetil-KoA'ya dönüşümü **mitokondridedir.**
  - ✓ **Keton** cismi **üretimi** ve **kullanımı** artar, ancak keton cisimlerin hem üretimi hem de kullanımı **mitokondridedir.**



Aerobik- Anaerobik glikoliz

Detoksifikasyonda rol oynayan bileşikler ve mekanizmalar	
Bileşik Adı	**Mekanizma**
• Asetil-KoA • Fosfoadenozil fosfosülfat (PAPS) • Glukuronik asit • Metiyonin • Glutatyon • Glisin	• Asetillenme • Sülfatlanma • Glukronidasyon • Metillenme • Glutatyonla konjugasyon • Glisinle konjugasyon

24. Egzersiz yapan iskelet kasında NADH+H'ın NAD+'ye dönüşümü hangi reaksiyonda gerçekleşir? (Nisan-1998)

A) Malat → Okzaloasetat
B) Pirüvat → Laktat
C) Glukoz-6-fosfat → Fruktoz-6-fosfat
D) İzositrat → Alfa-ketoglutarat
E) Dihidroksiaseton → Gliserol-3-fosfat

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, anaerobik glikolizde gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz reaksiyonunda açığa çıkan NADH+H'ın hangi reaksiyonda NAD⁺'ye dönüştüğünün bilinmesidir.

- **Hipoksik şartlar** altında fonksiyon gören dokular laktat oluşturma eğilimindedir. Bu durum özellikle kendisinin iş yapma hızının oksijenlenme kapasitesi ile sınırlı bulunmadığı iskelet kası için geçerlidir.
- **Pirüvat + NADH+H → Laktat + NAD⁺** reaksiyonunda pirüvat, NADH+H tarafından laktata indirgenir. Bu reaksiyon laktat dehidrojenaz enzimi tarafından katalize edilir.

"Aerobik- Anaerobik glikoliz" başlıklı şekile bakınız.

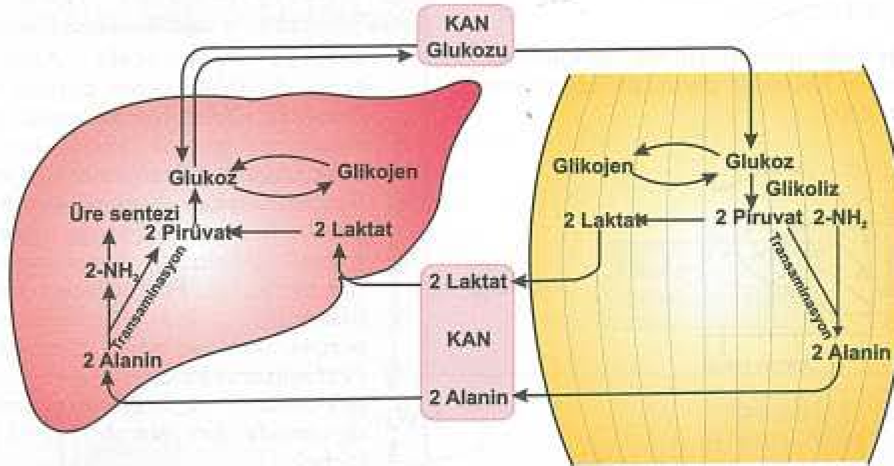
25. Sağlıklı kişinin serumunda egzersiz sırasında artan laktik asidin kaynağı kas dışında aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2005)

A) Karaciğer
B) Akciğer
C) Böbrek
D) Alyuvarlar
E) Beyin

Doğru cevap: D

Soruda, anaerobik glikolizin gerçekleştiği hücrelerin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Cori döngüsü** (Şekil), karaciğerle anaerobik çalışan dokular arasında oluşur. Özellikle **kaslar için acil enerji** gerektiğinde (örnek; 100 metre gibi kısa mesafe koşuları), kaslarda anaerobik şartlarda **kas glikojeni** hızla **laktata** kadar yıkılır. Oluşan laktat **karaciğere** gelir. Karaciğerde önce **pirüvata** sonra da glukoneogenez yolu ile **glukoza çevrilir.** Karaciğerde oluşan glukoz **tekrar kan yolu ile kasa verilir** ve kasta **glikojen olarak depolanır.**



Cori döngüsü ve glukoz alanin döngüsü

- Kas dokusu dışında laktik asitin başlıca kaynağı **eritrositlerdir.** Olgun eritrositler mitokondrisi olmadığı için **anaerobik glikoliz** yapmaktadır. Anaerobik glikoliz sonucu oluşan laktat kan yolu ile karaciğere gelerek glukoneogenezle glukoza dönüşür.
- Karaciğer, akciğer, böbrek ve beyin kana laktat vermez.

"Cori döngüsü ve glukoz alanin döngüsü" başlıklı şekile bakınız.

26. Karbonhidrat metabolizmasının aşağıdaki ara ürünlerinden hangisinin plazmada artışı, dokularda oksijen açığının olduğunu gösterir? (Aralık-2010)

A) Sitrat
B) Laktat
C) Pirüvat
D) Fumarat
E) Malat

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, anaerobik glikoliz ve son ürünü olan laktat ile ilgili çok temel bir bilginin bilinmesidir.

- Plazmada artmış laktat konsantrasyonuna **laktik asidoz** denir. Miyokart enfarktüsü, pulmoner emboli ve kontrol edilemeyen kanama gibi durumlarda oluşan dolaşım sistemi kollapsında görülür.
- **Dokulara** yeterli **oksijen taşınmasındaki eksiklik** oksidatif fosforilasyonun bozulmasına ve ATP sentezinin düşmesine neden olur. Hücreler yaşamak için, ATP üretmek amacı ile anaerobik glikolizi kullanırlar. Dokular yeniden kanlanıncaya kadar geçen sürede çok az bir ATP sentezi bile hayat kurtarıcı olabilmektedir.
- Oksijenin yetersiz olduğu bir dönemden sonra gerekli olan fazla miktarda oksijene, **oksijen açığı** denir. Oksijen açığı sıklıkla hastanın **mortalitesi ile ilgilidir**. Birçok klinik durumda **kan laktat düzeyleri** hastanın **oksijen açığının erken ve hızlı bir** şekilde **saptanması açısından önemlidir**. Örneğin; kan laktatı şokun varlığını saptamada ve hastanın iyileşmesini izlemede bir ölçü olarak kullanılabilir.

27. Aşağıdakilerden hangisi kronik alkol tüketimi sonrasında gelişen metabolik bir sonuçtur? (Eylül-2011)

A) Yağ asit oksidasyonunun aktivasyonu
B) Laktik asidoz gelişimi
C) Ketogenezin inhibisyonu
D) NAD^+ / NADH+H oranının artması
E) Glukoneogenezin artması

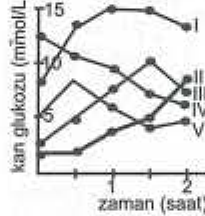
Doğru cevap: B

Sorunun amacı, kronik alkol tüketimi sonucu gelişen metabolik sürecin bilinmesidir.

- **Etanolü asetaldehite** çeviren **alkol dehidrojenaz** varlığında **NADH+H üretilir.** Dolayısı alkol kullananlarda **NADH+H/ NAD^+ oranı artar.** NADH+H artınca, yağ asit yıkımı **yani beta-oksidasyon azalır.**
- Sonuç olarak karaciğerde yağ asitleri yıkılamayınca triaçilgliserol sentezi artar ve karaciğerde yağlanma görülür. Alkol kullananlarda glukoneogenez inhibe olur ve hipoglisemi görülür. Ayrıca ketogenez uyarılır. Kronik alkol alımı izositrat dehidrojenaz, ornitin karbamoil transferaz ve gama-glutamil transferaz (GGT) da dahil bir çok serum enzim aktivitesini etkiler. GGT, alkolik hepatitte en anlamlı artan enzimdir.
- **NADH+H / NAD^+ oranı artınca** pirüvattan **laktat oluşumu artar.** Laktat birikir ve böbreklerde ekskresyonunda ürik asitle yarışır, böylece serum ürik asit konsantrasyonu yükselir.
- Laktik asidoz iki klinik durumda ortaya çıkar:
  - ✓ **Tip A (hipoksik):** Şok, sol kalp yetmezliği, hipovolemi gibi azalmış doku oksijenizasyonunda görülür. Daha sık olarak izlenen tipdir.
  - ✓ **Tip B (metabolik):**
    - **Hastalık:** Diyabet mellitus, von Gierke, neoplaziler ve karaciğer hastalıklarında ortaya çıkar.
    - **İlaç/toksin:** Etanol, metanol, salisilatlar, civa ve arsenik laktik asidoza yol açar. **Civa** ve **arsenik** pirüvat dehidrojenazı yarışmasız bir şekilde inhibe eder. Böylece pirüvat asetil-KoA'ya dönüşemez ve laktat dehidrojenaz enzimi ile laktat oluşumu artar.

28. Diyabet olduğu düşünülen bir hastanın glukoz tolerans testi aşağıdaki grafikteki gibidir.

Kan glukoz değerlerini gösteren numaralandırılmış eğrilerden hangisi hastanın diyabetik olduğunu gösterir? (Nisan-2009)



A) I
B) II
C) III
D) IV
E) V

Doğru cevap: A

Soruda, oral glukoz tolerans testi sorgulanmaktadır.

- **Açlık kan şekerinin 126 mg/dl' den (7 mmol/ Lt) fazla olması diyabet lehinedir.** Soru incelendiğinde sadece I ve II. eğrilerin 7 mmol/Lt üzerinde olduğu görülmektedir.
- Sorunun yanıtlanması için ufak bir yorum yapmak hayat kurtarıcı olacaktır. Diyabet mellitus basit bir ifade ile kan glukoz değerinin yüksek olmasıdır. O halde kan glukoz düzeyi en yüksek ve tarama testinde hep yüksek olan seçenek doğru yanıt olmalıdır. **Böyle bakınca diğer seçeneklerden farklı tek bir eğri öne çıkıyor o da I numaralı eğridir.**
- **Diyabet tanısı şu üç kritere göre konur;**
  1. Açlık plazma glukozunun en az iki kez 126 mg/dl (7 mmol/Lt) den fazla olması.
  2. Diyabetik kliniği olan bir hastada günün herhangi bir saatinde ölçülen kan şekerinin 200 mg/dl'den büyük olması ile DM tanısı konur.
  3. Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) ikinci saat kan şekerinin 200 mg/dl'den yüksek olması ile tanı konur.
- **Test nasıl yapılır;** geceden itibaren aç olan hastaya 75 gr (çocukta 1.75 gr/kg) glukoz + 300 cc su ağızdan 5 dk.da içirilir.

  0,1,2,3. saat plazma şekerine bakılır (1. saatte en yüksektir) (2. saat kan şekeri postprandial olarak da tanımlanır)
  - ✓ 2.saat > 200 mg/dl ve herhangi bir değer daha >200 mg/dl ise; diyabet kabul edilir.
  - ✓ 2. saatte kan şekeri 140-199 arasında ise glukoz intoleransıdır.
  - ✓ 2.saat < 140 mg/dl fakat açlık şekeri 100-126 mg/dl arasında ise bozulmuş açlık glikozudur.
  - ✓ 3. saat kan şekeri < 60 mg/dl ise reaktif hipoglisemi düşünmek gerekir.
- Glukoz intoleransı olanlar takip edilir. Bunların ileri yaşamlarında %40'ının aşikar diyabete dönüştüğü düşünülmektedir. Hastada GİS patolojisi varsa IV glukoz tolerans testi yapılabilir.

Glikoliz İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Glikolizde çift yönlü olarak aldoz-ketoz şeker dönüşümü yapan enzimler... Fosfoheksoz izomeraz - Trioz fosfat izomeraz
2. Glikolizde görevli oksido-redüktaz enzimi... Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz
3. Aşağıdakilerden hangisi glikolizi bozmazken, glikoliz üzerinde ayırıcıdır... Arsenik
4. Arsenik glikolizdeki hangi enzimatik basamak için ayırıcıdır... Fosfogliserat kinaz
5. Glikolizde 2,3-Bifosfogliserat sentezi durumunda atlanan enzim hangisidir... Fosfogliserat kinaz
6. Glikolizde 2,3-Bifosfogliserat sentezi durumunda net olarak kaç ATP üretilir... 0 (Sıfır)
7. Glikolizde tek yönlü bir reaksiyonla substrat düzeyinde fosforilasyonla ATP üreten enzim... Pirüvat kinaz
8. Pirüvattan tek bir reaksiyon ile hangi madde oluşmaz... Fosfoenol pirüvat
9. Karaciğerde pirüvat kinaz enzimini inhibe eden... Alanin
10. Glikolizde ATP harcanan enzimatik basamaklar... Glukokinaz - Heksokinaz ve Fosfofruktokinaz-1

AEROBİK GLİKOLİZİN SON ÜRÜNÜ OLAN PİRÜVATIN OKSİDATİF DEKARBOKSİLASYONU

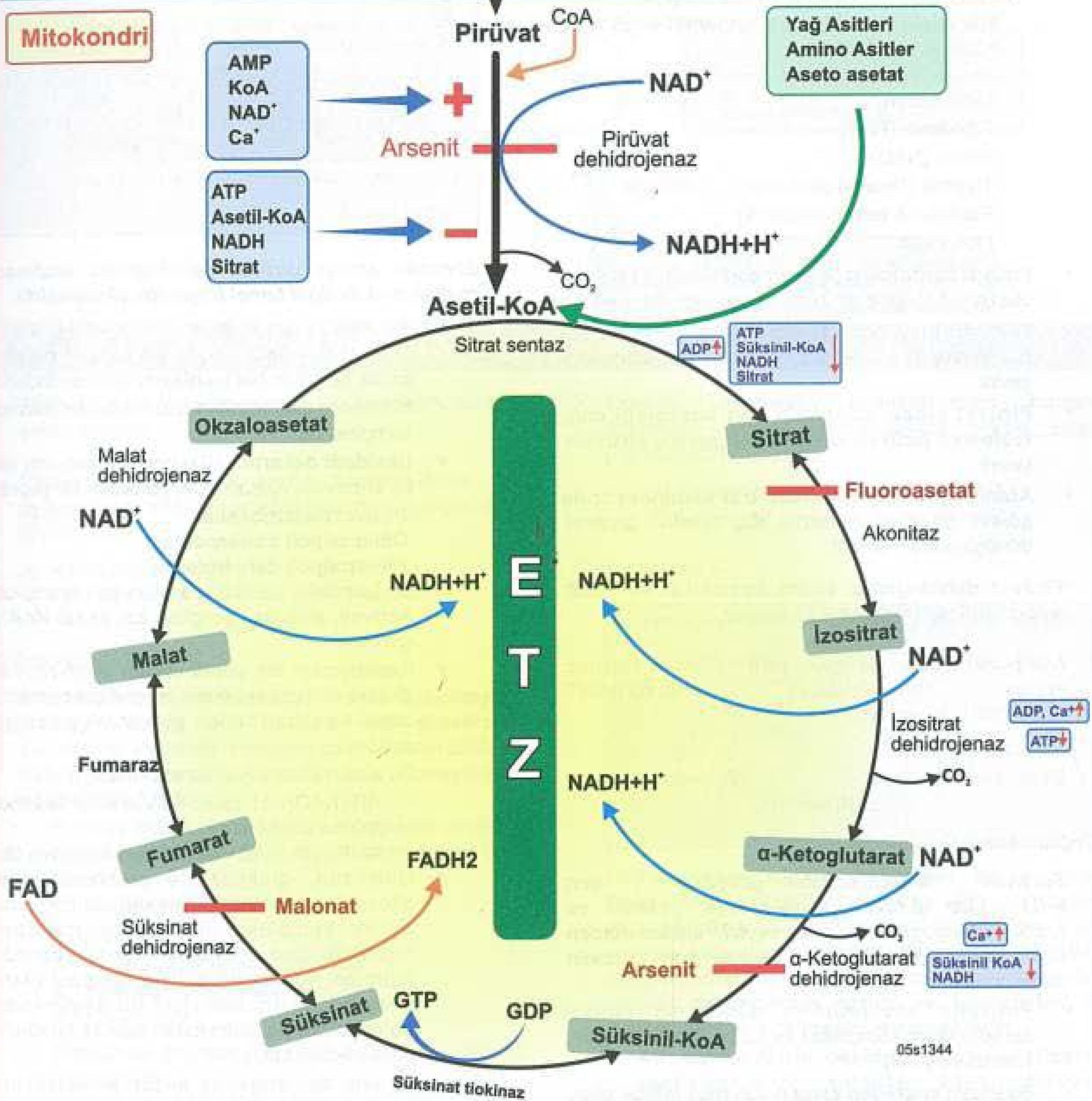
1. **Pirüvik asitten asetil-KoA oluşumunda görev alan enzim aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-1987)

A) Pirüvat karboksilaz
B) Fosfofruktokinaz- 1
C) Pirüvat kinaz
D) Pirüvat dehidrojenaz
E) Alanin aminotransferaz

Doğru cevap: D

Aerobik glikolizin son ürünü olan pirüvatın yüksek enerjili bir tiyoester bileşik olan asetil-KoA'ya dönüşümünü katalizleyen bir enzim olan pirüvat dehidrojenaz, bir çok açıdan en çok sorgulanan enzimlerin başında gelir. Sorunun amacı, pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksinin bilinmesidir.

- **Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi (Şekil);**
  - ✓ **TCA** döngüsünün direkt bir **enzimi değildir,** ancak bu yolun **hız kısıtlayıcı** enzimlerindendir.
  - ✓ Mitokondri matriksinde yerleşmiş bir **multienzim** kompleksidir.
  - ✓ **Oksidatif dekarboksilasyondan** sorumlu olup üç enzimden oluşan multimoleküler bir yapıdır;
    - **- Pirüvat dekarboksilaz**
    - **- Dihidrolipoil transasetilaz**
    - **- Dihidrolipoil dehidrojenaz**
  - ✓ Bu kompleks aerobik glikolizin son ürünü olan **pirüvatı,** sitrik asit döngüsü için **asetil-KoA**'ya çevirir.



Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi ve sitrik asit döngüsü

- ✓ Reaksiyonun **tek yönlü** olması asetil-KoA dan pirüvat oluşumunu önler ve glukoneogenezde asetil-KoA'dan neden glukoz oluşmadığını açıklar.
- ✓ **Düzenleyici** bir enzim olup;
  - ATP, NADH+H, asetil-KoA ve sitrat tarafından **inhibe** olurken,
  - AMP, KoA, NAD^+ ve kalsiyum ile **aktive** olur.
- ✓ Glukozun, glikoliz ile pirüvata yıkımı, sitozolde gerçekleşir. Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi mitokondri içerisinde bulunduğundan **pirüvat,** mitokondri iç zarından **hidrojen iyonları ile** birlikte **simport** olarak mitokondri **matriksine** alınır. Bu taşıyıcı sistem, **etilmaleimit** ve **hidroksisinnamat** tarafından inhibe edilmektedir.
- ✓ Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksinin **koenzimleri**;
  - Riboflavin (FAD)
  - Niasin (NAD)
  - Tiyamin (Tiyamin pirofosfat
  - Pantotenik asit (Koenzim A)
  - Lipoik asit

- **Pirüvat karboksilaz; glukoneogenezin ilk enzimi** olup mitokondride **pirüvatı okzaloasetata** çevirir.
- **Fosfofruktokinaz- 1;** glikolizin **hız kısıtlayıcı** enzimi olup, fruktoz-6- fosfatı **fruktoz-1,6- bifosfata** çevirir.
- **Pirüvat kinaz; glikolizin son basamağı** olup, **fosfoenol pirüvatı** irreversibl bir şekilde **pirüvata** çevirir.
- **Alanin aminotransferaz; transaminasyonda** görevli çift yönlü bir enzim olup **alanin - pirüvat** dönüşümünü sağlar.

"Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi ve sitrik asit döngüsü" başlıklı şekile bakınız.

2. Aşağıdakilerden hangisi pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksinin inhibitörüdür? (Eylül-2001, Nisan-2002)

A) ADP
B) NAD^+
C) Asetil-KoA
D) Pirüvat
E) Koenzim Q

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, aerobik glikolizin son ürünü olan pirüvatı asetil-KoA'ya çeviren ve krebs döngüsünün düzenleyici enzimlerinden olan pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksinin bilinmesidir.

- Pirüvatın asetil-KoA'ya dönüşümü pirüvat dehidrojenaz kompleksi ile katalizlenir (Bakınız: 1.sorudaki şekil).
- Bu enzim **enerjiden zengin** durumda **inhibe olur;**
  - ✓ ATP, NADH+H, asetil-KoA ve sitrat fazla ise
- **Enerjiden fakir** durumda **aktive olur;**
  - ✓ ADP, AMP, NAD^+, koenzim-A ve kalsiyum fazla ise

3. Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi tarafından düzenlenen reaksiyonla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğru değildir? (Eylül 2013 Orijinal)

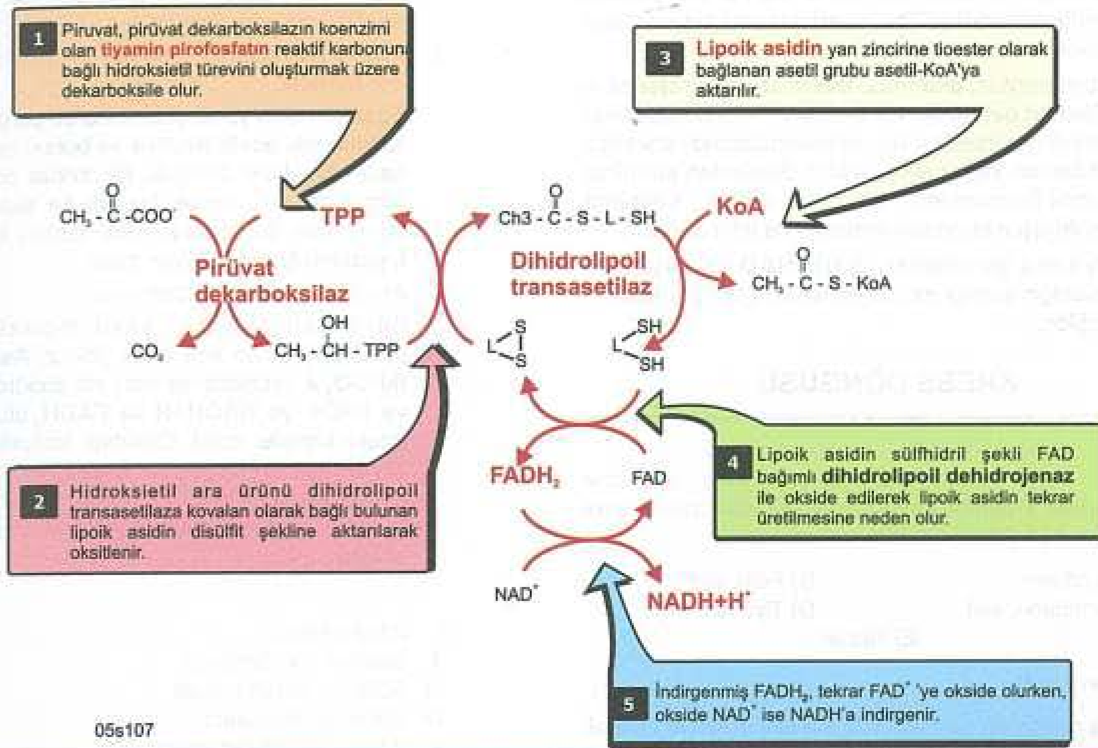
A) Mitokondride gerçekleşir.
B) Bu reaksiyonla elektron transport zincirinde kullanılmak üzere proton ve elektronlar oluşur.
C) NAD+ ile inhibe olur.
D) Sitrik asit döngüsüne substrat hazırlayan bir reaksiyondur.
E) Oksidatif dekarboksilasyon reaksiyonudur.

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi için aşağıdaki seçeneklerden hangisi yanlıştır?** (Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) Süksinat dehidrojenaz hariç diğer enzimler mitokondri matriks enzimidir.
> B) Reaksiyonda elektron transport zincirine elektron sağlanır.
> C) Krebs döngüsü için substrat olarak asetil-KoA üretir.
> D) NADH+H ile aktive olur.
> E) Pirüvatın oksidatif dekarboksilasyonu gerçekleşir.
>
> ***Doğru cevap: D***

Sorunun amacı, pirüvat dehidrojenaz enzimatik reaksiyonu ile ilgili temel bilgilerin bilinmesidir.

- **Pirüvat dehidrojenaz énzim kompleksi (Şekil);**
  - ✓ **TCA** döngüsünün direkt bir **enzimi değildir** ancak bu yolun **hız kısıtlayıcı** enzimlerindendir.
  - ✓ Mitokondri matriksinde yerleşmiş bir **multienzim** kompleksidir.
  - ✓ **Oksidatif dekarboksilasyondan** sorumlu olup üç enzimden oluşan multimoleküler bir yapıdır;
    - **Pirüvat dekarboksilaz**
    - **Dihidrolipoil transasetilaz**
    - **Dihidrolipoil dehidrojenaz**
  - ✓ Bu kompleks aerobik glikolizin son ürünü olan **pirüvatı,** sitrik asit döngüsü için **asetil-KoA**'ya çevirir.
  - ✓ Reaksiyonun **tek yönlü** olması asetil-KoA dan pirüvat oluşumunu önler ve glukoneogenezde asetil-KoA'dan neden glukoz oluşmadığını açıklar.
  - ✓ Bu enzim düzenleyici bir enzim olup;
    - ATP, NADH+H, asetil-KoA ve sitrat tarafından **inhibe** olurken,
    - AMP, KoA, NAD+ ve kalsiyum ile **aktive** olur.
  - ✓ Glukozun, glukoliz ile pirüvata yıkımı, sitozolde gerçekleşir. Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi mitokondri içerisinde bulunduğundan **pirüvat,** mitokondri iç zarından hidrojen iyonları ile birlikte **simport** olarak mitokondri **matriksine** alınır. Bu taşıyıcı sistem, **etilmaleimit** ve **hidroksisinnamat** tarafından inhibe edilmektedir.
  - ✓ Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksinde **koenzimleri**;
    - **Riboflavin (FAD)**
    - **Niasin (NAD)**
    - **Tiyamin (Tiyamin pirofosfat)**
    - **Pantotenik asit (Koenzim A)**
    - **Lipoik asit**



Piruvat dehidrojenaz enzim kompleksi

"Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi" başlıklı şekile bakınız.

4. Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksinde rol <u>oynamayan</u> vitamin aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1998)

A) Riboflavin
B) Tiyamin
C) Pantotenik asit
D) Piridoksin
E) Niasin

Doğru cevap: D

Alfa-ketoasitlerin oksidatif dekarboksilasyon reaksiyonlarında beş koenzim rol almaktadır. Soruda, bu enzimatik reaksiyonlardan biri olan pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksinin koenzimleri sorgulanmaktadır.

- **Pirüvat dehidrojenaz** enzim kompleksi ve **sitrik asit** döngüsünde rol oynayan **koenzimler** beş tanedir;
  1. **Riboflavin (FAD^+)**
  2. **Niasin (NAD^+)**
  3. **Tiyamin (Tiyamin pirofosfat)**
  4. **Pantotenik asit (Koenzim A)**
  5. **Lipoik asit**
- **Piridoksal fosfatın** koenzimi olduğu bazı önemli reaksiyonlar;
  - ✓ ALT ve AST gibi enzimlerin düzenlediği **transaminasyon**
  - ✓ DOPA'dan dopamin, glutamattan GABA ve histidinden histamin oluşumu gibi **dekarboksilasyon** reaksiyonları
  - ✓ **ALA sentaz**
  - ✓ **Glikojen fosforilaz**

5. Arsenik, aşağıdaki koenzimlerden hangisi üzerinden pirüvat dehidrojenazı <u>inhibe eder</u>? (Ağustos-2017 Orijinal)

A) Tiyamin pirofosfat
B) FAD
C) Lipoik asit
D) NAD
E) Biyotin

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Arsenik, lipoik asit üzerinden aşağıdaki enzimlerden hangisini inhibe eder? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Pirüvat dehidrojenaz
B) Sitrat sentaz
C) Akonitaz
D) İzositrat dehidrojenaz
E) Süksinat dehidrojenaz

Doğru cevap: A

TUS'da uzun süredir beklenilen bir soruydu. Daha önceki TUS'larda Krebs Döngüsü'ndeki ve glikolizdeki inhibitörler sorulmuştu. Bu soruda, döngüye substrat hazırlayan oksidatif dekarboksilasyon enzimlerinden birisi olan pirüvat dehidrojenaz enzimi ve koenzimleri ile inhibitörlerinin bilinmesi istenmektedir.

- **Alfa-ketoasitlerin oksidatif dekarboksilasyon** reaksiyonlarını katalize eden; **pirüvat dehidrojenaz, alfa- ketoglutarat dehidrojenaz, dallı zincirli alfa-ketoasit dehidrojenazdır.** Bu enzimlerin koenzimleri;
  1. **Riboflavin (FAD)**
  2. **Niasin (NAD)**
  3. **Tiyamin (Tiyamin pirofosfat)**
  4. **Pantotenik asit (Koenzim A)**
  5. **Lipoik asit**

- Arseniğin trivalan iyon formu olan **arsenit, lipoik asidin sülfidril grubu ile etkileşerek** bu koenzimi inhibe eder.
- **Sitrat sentaz, akonitaz, izositrat dehidrojenaz** ve **süksinat dehidrojenaz** enzimler krebs döngüsünde görevli enzimler olup bu enzimlerin üzerinde arseniğin inhibisyon yapıcı etkisi yoktur. Bunlardan **akonitaz** enzimi **fluoroasetat** ile inhibe olurken, **süksinat dehidrojenaz** enzimi **malonat** ile inhibe olur.
- **Tiyamin pirofosfat, FAD, NAD** ve **biyotinin** arseniğin yaptığı inhibisyonla bir ilişkisi söz konusu değildir.

KREBS DÖNGÜSÜ

1. Sitrik asit döngüsünde görev alan enzimler aşağıdaki vitaminlerden hangisini koenzim olarak kullanmaz? (Nisan-2005)

A) Riboflavin B) Folik asit
C) Pantotenik asit D) Tiyamin
E) Niasin

Doğru cevap: B

Krebs döngüsü son yıllarda sıklıkla sorulan önemli bir konu başlığıdır. Soruda, krebs döngüsü ile ilgili çok temel bir bilgi olan, koenzimlerinin bilinmesi istenmektedir.

- **Pirüvat dehidrojenaz** enzim kompleksi ve **TCA** döngüsünde görevli **koenzimler**;
  - ✓ Tiyamin, riboflavin, niasin, pantotenik asit ve lipoik asit
- **Folik asit, tek karbon vericisi** olup, aktif formu tetrahidrofolattır. **Tetrahidrofolatın** kullanıldığı başlıca **reaksiyonlar;**
  - ✓ Glisinin serine dönüşümü
  - ✓ FİGLU'nun glutamata dönüşümü
  - ✓ Pürin sentezi
  - ✓ DNA'nın karakteristik bazı olan timidin sentezi
  - ✓ Homosisteinin metiyonine dönüşümüdür.

2. Mitokondride elektron transport zincirinin elektron kaynağı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1991)

A) Pentoz fosfat yolu
B) Sitrik asit döngüsü
C) Üronik asit döngüsü
D) Üre döngüsü
E) Porfirin sentezi

Doğru cevap: B

Elektron transport zincirinin tek elektron kaynağı krebs döngüsü değildir. Soruda, Krebs Döngüsü'nün elektron transport zincirinin en önemli elektron kaynağı olduğunun bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Kompleks moleküllerin yıkımı sonucu enerji oluşumu üç basamakta meydana gelir;
  1. **Kompleks moleküllerin yapı taşlarına hidrolizi:**
     Kompleks moleküller kendilerini oluşturan en basit yapı taşlarına parçalanır. Örneğin; proteinler amino asitlere, polisakkaritler monosakkaritlere, triaçilgliseroller ise yağ asiti ve gliserole parçalanırlar.
  2. **Yapı taşlarının basit ara ürünlere dönüşmesi:**
     Bu basamakta yapıtaşları daha da parçalanarak iki karbonlu **asetil-KoA'ya** ve bunun gibi birkaç basit moleküle dönüşür. Bir miktar enerji ATP olarak tutulur, ancak bu yol ile elde edilen enerji son basamakta elde edilen enerji ile kıyaslandığında oldukça azdır.
  3. **Asetil-KoA'nın oksidasyonu:**
     Sitrik asit döngüsü yakıt moleküllerinin oksidasyonunda son ortak yoldur. **Asetil-KoA iki CO_2'e** oksitlenir ve dört çift elektron NAD+ ve FAD+ 'ye **NADH+H** ve **$FADH_2$** oluşturmak üzere transfer edilir. Oksidatif fosforilasyonda elektronlar NADH+H ve $FADH_2$'den oksijene doğru aktıkça (vücutta oluşan ATP'nin 2/3'ü burada meydana gelir) büyük miktarlarda **ATP oluşur.**

3.

I. Sitrat sentaz
II. İzositrat dehidrojenaz
III. Süksinat dehidrojenaz
IV. Malat dehidrojenaz
V. α-ketoglutarat dehidrojenaz

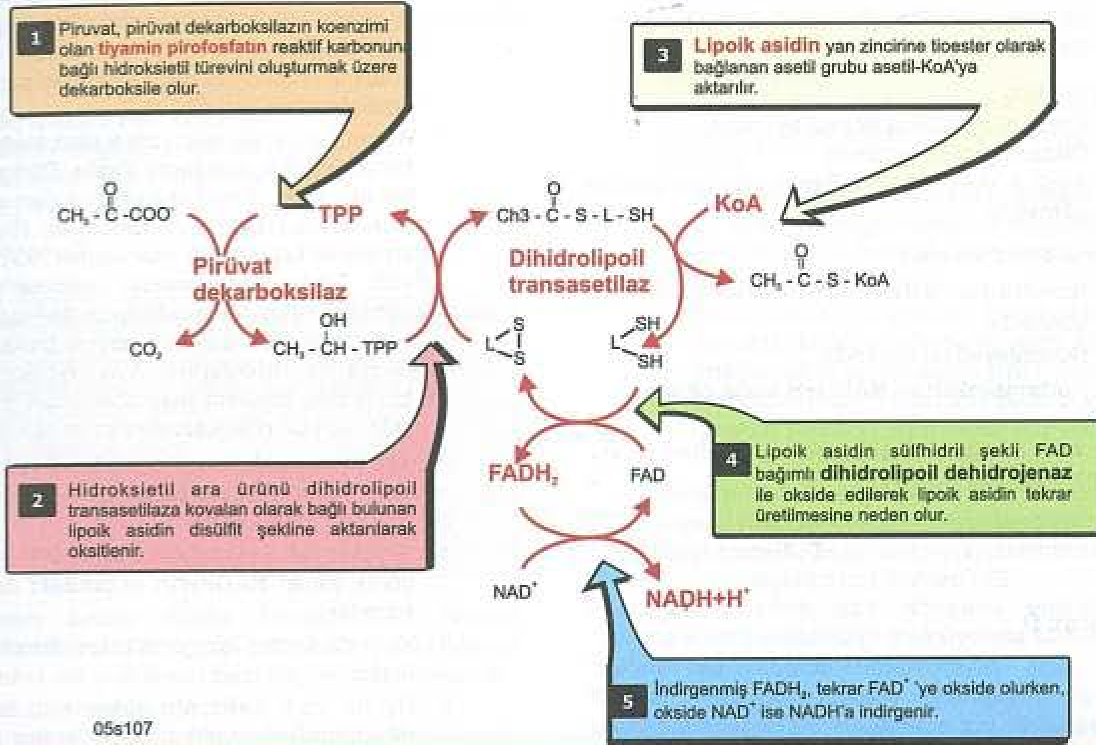
Krebs döngüsünün hızı yukarıdaki enzimlerden hangilerinin allosterik kontrolü ile düzenlenir? (Nisan-2012)

A) I, II ve V B) I, III ve IV
C) II, III ve IV D) II, III ve V
E) I, II, IV ve V

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, Krebs Döngüsü'nün düzenleyici basamakları ve enzimlerinin bilinmesidir.

- Şekil'de görüldüğü gibi **pirüvat dehidrojenaz** kompleksi, TCA döngüsünün direkt bir enzimi değildir, ancak bu yolun **düzenleyici** enzimleri arasında kabul edilir.
- Asetil-KoA ve okzaloasetatın birleşmesi, **sitrat sentaz** ile katalizlenir.
  - ✓ Bu enzim **düzenleyici** enzimlerden birisi olup ATP, NADH+H, süksinil-KoA ve yağ asitlerinin açil-KoA türevleri tarafından **inhibe** olurken; **ADP** tarafından **aktive** edilir.
- **İzositrat dehidrojenaz;**
  - ✓ İzositratın **tek yönlü** olarak oksidatif dekarboksilasyonunu katalizler.
  - ✓ **Düzenleyici** enzimlerden birisidir.
  - ✓ Döngüde oluşan **ilk NADH+H'ı ve CO_2** açığa çıkarır.
  - ✓ ADP ve kalsiyum tarafından aktive edilir.
- **Alfa-ketoglutarat dehidrojenaz kompleksi;**
  - ✓ **Alfa-ketoglutaratın süksinil-KoA**'ya dönüşümünü katalizlenir.
  - ✓ Reaksiyonda **ikinci CO_2** salınımı ve döngünün **ikinci NADH+H'ı** oluşur. Böylece iki karbonlu olan asetil-KoA nın iki karbonu da **CO_2** şeklinde salınmış olur.
  - ✓ **Düzenleyici** enzimlerden biridir.



Piruvat dehidrojenaz enzim kompleksi

- ✓ NADH+H, ATP, GTP ve süksinil-KoA tarafından inhibe edilirken, kalsiyum tarafından aktive edilir.

"Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi ve sitrik asit döngüsü" başlıklı şekile bakınız.

4. Krebs döngüsünde aşağıdakilerden hangisi direkt olarak <u>gerçekleşmez</u>? (Nisan-2014 Orijinal)

A) Asetil KoA'nın oksidasyonu
B) α-ketoglutarat oluşumu
C) CO2 oluşumu
D) NADH2 ve FADH2 oluşumu
E) Asetil-KoA'nın pirüvata dönüşümü

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki enzimlerden hangisi tek yönlü olarak pirüvatın asetil-KoA'ya dönüşümünü katalize eder?** (Nisan-2014 BENZERİ)
>
> A) Pirüvat karboksilaz
> B) Fosfoenol pirüvat karboksikinaz
> C) Sitrat sentaz
> D) Pirüvat dehidrojenaz
> E) İzositrat dehidrojenaz
>
> *Doğru cevap: D*

Sorunun amacı, Krebs Döngüsü'nün basamaklarının ve özelliklerinin bilinmesidir. Soruda işaretlenecek seçeneğe bakıldığında, pirüvat dehidrojenazın tek yönlü olarak pirüvattan asetil-KoA oluşturduğunun bilinmesi de istenmektedir.

- **Pirüvat dehidrojenaz;**
  - ✓ Aerobik glikolizin son ürünü olan **pirüvatın <u>tek yönlü</u>** olarak **asetil-KoA'ya** dönüşümünü katalize eden bir **oksidatif dekarboksilasyon** reaksiyonudur.
  - ✓ **Reaksiyonun koenzimleri;** Tiyamin, riboflavin (FAD), nasin (NAD), koenzim A (pantotenik asit), lipoik asit.
- **Krebs döngüsü;**
  - ✓ Temel fonksiyonlarından biri, **iki karbonlu** ve **yüksek enerjili bir madde olan** asetil-KoA'yı karbondioksite kadar parçalarken enerji üretmektir. Ayrıca bazı önemli **sentetik reaksiyonlarda** da görev alır. Örneğin; amino asitlerin karbon iskeletlerinden glukoz oluşumunda rol alır ve hem sentezi için yapı taşlarını (süksinil-KoA) oluşturur.
  - ✓ **İzositrat dehidrojenaz** enzimi, izositrattan **α-ketoglutarat** oluşumunu **katalize eder.**
  - ✓ **İzositrat dehidrojenaz, α-ketoglutarat dehidrojenaz** reaksiyonlarında **karbondioksit** açığa çıkar.
  - ✓ **İzositrat dehidrojenaz, α-ketoglutarat dehidrojenaz, malat dehidrojenaz** reaksiyonlarında **NADH+H, süksinat dehidrojenaz** reaksiyonunda ise **$FADH_2$** açığa çıkar.
- **Pirüvat karboksilaz;**
  - ✓ Pirüvattan **okzaloasetat** oluşumunu katalize eder.
  - ✓ Koenzimi **biyotindir.**
  - ✓ **Asetil-KoA ile allosterik olarak aktive edilir.**
  - ✓ Reaksiyonda **ATP harcanır.**

- **Fosfoenol pirüvat karboksikinaz;**
  - ✓ Okzaloasetattan **fosfoenol pirüvat** oluşturur.
  - ✓ Reaksiyonda **GTP harcanır.**
- **Sitrat sentaz;**
  - ✓ Krebs döngüsünde ilk reaksiyondur.
  - ✓ **Düzenleyici** bir enzimdir.
  - ✓ Asetil-KoA ve okzaloasetattan **sitrat** sentezinde görevlidir.
- **İzositrat dehidrojenaz;**
  - ✓ İzositrattan **alfa-ketoglutarat** olumunde görevlidir.
  - ✓ **Düzenleyici** bir enzimdir.
  - ✓ **Karbondioksit** ve **NADH+H** açığa çıkar.

5. Sitrik asit döngüsü aşağıdakilerden hangisiyle bağlantılı değildir? (Nisan-2013)

A) Glukoneogenez B) Lipogenez
C) Transaminasyon D) Pentoz fosfat yolu
E) Oksidatif fosforilasyon

Doğru cevap: D

Sitrik asit döngüsünün kapalı bir döngü olmayıp, metabolik yolların kesiştiği önemli bir metabolik yol olduğunun ve bağlantılı olduğu metabolik yolların bilinmesi istenmektedir.

- Krebs Döngüsü veya trikarboksilik asit (TCA) döngüsü de denir. Metabolizmada birçok rol oynar.
- Temel fonksiyonu iki karbonlu ve yüksek enerjili bir madde olan **asetil Ko-A 'yı karbondioksite** kadar **parçalarken enerji** üretmektir.
- Krebs döngüsünün **diğer metabolik yollardaki önemi;**
  - ✓ **Transaminasyon;** amino asitlerin karbon iskeletleri TCA döngüsüne çeşitli noktalardan giriş yapabilmektedir. Amino asitler Krebs Döngüsü'ne girdiği yer üzerinden değer kazanmakta ve saf ketojenik, saf glukojenik, ketojenik - glukojenik olabilmekte veya enerji elde edilmek üzere kullanılabilmektedir.
  - ✓ **Yağ sentezi;** pirüvat dehidrojenaz tepkimesiyle pirüvattan sentezlenen asetil-KoA yağ sentezi için temel substrattır. Sitozolde gerçekleşen yağ sentezi için mitokondriyal asetil-KoA sitoplazmaya geçmelidir. Ancak mitokondri membranı asetil-KoA'nın karbonlarına geçirgen olmadığı için mitokondriyal asetil-KoA'nın karbonları sitoplazmaya sitrat şeklinde taşınmalıdır.
  - ✓ **Yağ asitlerinin yıkımı;** çift karbonlu yağ asitlerinin yıkımında son ürün olan asetil-KoA enerji elde edilmesi amacıyla Krebs Döngüsü'ne girmektedir. Yine tek karbonlu yağ asitlerinin oksidasyonu sonucunda oluşan asetil- KoA ve propiyonil-KoA (süksinil-KoA üzerinden TCA döngüsüne girer) döngüye dahil olur.
  - ✓ **Glukoneogenez;** karbon iskeleti Krebs Döngüsü'ndeki glukojenik ara ürünlere yıkılabilen amino asitler karaciğer ve böbrekte glukoz sentezinde kullanılabilir.
  - ✓ **Hem sentezi;** ilk reaksiyonda mitokondride ALA sentazın katalizlediği reaksiyonda, glisin ve TCA döngüsünden köken alan süksinil-KoA'nın arasındaki kondensasyon tepkimesi sonucunda aminolevulinik asit oluşur.
  - ✓ **Keton yıkımı;** Bir keton cismi olan asetoasetata karaciğer dışı dokularda Krebs Döngüsü'nde bir ara ürün olan süksinil-KoA'dan süksinil-KoA asetoasetat-KoA transferaz (tiyoforaz) enziminin katalizlediği reaksiyonla KoA transfer edilir. Böylece asetoasetat, asetoasetil-KoA'ya dönüştürülür. Bu reaksiyon asetoasetatın oksidasyon öncesi aktivasyon basamağıdır. Oluşan asetoasetil-KoA'ın tiyolaz enzimi tarafından bölünmesiyle asetil-KoA meydana gelir ve TCA döngüsünde okside olur.
- **Pentoz fosfat yolu,** sitoplazmada gerçekleşen ve sitrik asit döngüsü ile **bağlantısı olmayan** bir yoldur. Bu yolun üç amacı vardır:
  1- Biyokimyasal reaksiyonlarda redüktan olarak görev yapan **NADPH'ın hücredeki ihtiyacını karşılar.**
  2- Nükleotit sentezi için gerekli olan **riboz fosfatlar** üretilir.
  3- Üç ila yedi karbonlu şekerlerin birbirine **dönüşümünü** ve **glikolize** bağlantısını sağlar.

6. Aşağıdaki trikarboksilik asit döngüsü enzimlerinden hangisi mitokondri matriksinde bulunmaz? (Eylül-2014 Orijinal)

A) α – Ketoglutarat dehidrojenaz
B) Malat dehidrojenaz
C) Süksinat dehidrojenaz
D) Sitrat sentaz
E) Fumaraz

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki sitrik asit döngüsü enzimlerinden hangisi mitokondri iç zarda yerleşiktir?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Süksinat dehidrojenaz
> B) Akonitaz
> C) İzositrat dehidrojenaz
> D) Malat dehidrojenaz
> E) Süksinat tiyokinaz
>
> ***Doğru cevap: A***

Sorunun amacı, sitrik asit döngüsünde görev alan enzimler arasında mitokondri matriksinde yer almayan tek enzimin süksinat dehidrojenaz olduğunun bilinmesidir.

- **Krebs Döngüsü'nde** görevli enzimler, **bir tanesi hariç,** mitokondri **matrikste lokalizedir. Süksinat dehidrojenaz** enzimi mitokondri **iç zar iç tarafına** yerleşik olan bir enzimdir. İç zarda bulunan bu enzim aynı zamanda elektron transport zincirinin **kompleks II**' sini de oluşturmaktadır.
- Süksinat, **süksinat dehidrojenaz** tarafından indirgenmiş koenzim olan **$FADH_2$** oluşturarak fumarata okside olur.

"Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi ve sitrik asit döngüsü" başlıklı şekile bakınız.

7. **Aşağıdaki sitrik asit döngüsü enzimlerinden hangisi, aynı zamanda elektron taşıma zincirinin 2. kompleksini oluşturur?** (Nisan-2017 Orjinal)

A) Pirüvat dehidrojenaz
B) İzositrat dehidrojenaz
C) α-Ketoglutarat dehidrojenaz
D) Süksinat dehidrojenaz
E) Malat dehidrojenaz

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Krebs döngüsü enzimlerinden olan süksinat dehidrojenaz için aşağıdakilerden hangisi doğrudur? (Nisan-2017 BENZERİ)

A) Mitokondri matrikste lokalizedir.
B) Transmembran proteinidir.
C) Mitokondriyal DNA tarafından kodlanır.
D) Elektron transport zincirinde kompleks 2'yi oluşturur.
E) Sitrat ile inhibisyona duyarlıdır.

Doğru cevap: D

Sorunun amacı Krebs Döngüsü'nün önemli enzimlerinden biri olan süksinat dehidrojenaz enzimine ait çok temel bazı bilgilerin bilinmesidir.

- **Süksinat dehidrojenaz;**
  - ✓ Süksinat, **süksinat dehidrojenaz** tarafından indirgenmiş koenzim olan **$FADH_2$ oluşturarak fumarata okside** olur.
  - ✓ **Mitokondri matriksinde** yer alan **TCA döngüsü** enzimlerinin **aksine, mitokondri iç zarında** yerleşen tek enzimdir. Ayrıca **hem TCA** döngüsü hem de **ETZ'de** (Kompleks 2) görevlidir.
  - ✓ Elektron transport zincirinin diğer komplekslerinden farklı olarak mitokondriyal DNA tarafından değil, nükleer DNA ile kodlanır.
  - ✓ Elektron transport zincirinin diğer komplekslerinden farklı olarak transmembran proteini değildir.

"Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi ve sitrik asit döngüsü" başlıklı şekile bakınız.

8. **Sitrik asit döngüsünde α-ketoglutarat dehidrojenaz tepkimesiyle oluşan yüksek enerjili tiyoester aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-2015 Orijinal)

A) GTP
B) Fosfoenol pirüvat
C) Fumarat
D) Asetil-KoA
E) Süksinil-KoA

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Krebs döngüsünde oluşan ve yüksek enerjisini bir nükleotide aktaran yüksek enerjili tiyoester aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Süksinil-KoA
B) Süksinat
C) 1,3-Bifosfogliserat
D) Karbamoil fosfat
E) Asetil-KoA

Doğru cevap: A

Soruda, alfa-ketoglutaratın alfa-ketoglutarat dehidrojenaz enzimi ile yüksek enerjili bir madde olan süksinil- KoA'ya dönüştüğünün bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Süksinil-KoA** ve **asetil-KoA** sitrik asit döngüsünde bulunan yüksek enerjili tiyoester bağı içeren iki bileşiktir.
  - ✓ Süksinat tiyokinaz tarafından **süksinil-KoA'ya ait tiyoester bağı** kırıldığında açığa çıkan enerji enzim bağlı bir fosfatın aktivasyonu ve GDP'ye taşınması ile sonuçlanır.
  - ✓ Sitrat sentaz tarafından **asetil-KoA'ya ait tiyoester bağı** kırıldığında ise açığa çıkan enerji ortama salınır ve reaksiyonun $\Delta G°$ değeri büyük bir negatif değer kazanarak sitrat oluşumu için gereken yüksek enerjiyi sağlar, böylece sitrik asit döngüsü ileriye doğru devam eder.
- **Karbamoil fosfat**, yüksek enerjili bir fosfat bileşiği olup, üre döngüsü ve pirimidin nükleotitlerin de-novo sentezinde ilk basamakta oluşur.

9. **Aşağıdaki sitrik asit döngüsü enzimlerinden hangisinin katalizlediği reaksiyonda karbondioksit açığa çıkar?** (Şubat 2018 Orijinal)

A) Akonitaz
B) Fumaraz
C) Malat dehidrojenaz
D) İzositrat dehidrojenaz
E) Süksinat dehidrojenaz

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki sitrik asit döngüsü enzimlerden hangileri dekarboksilasyon reaksiyonudur? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Sitrat sentaz – Akonitaz
B) Akonitaz – İzositrat dehidrojenaz
C) İzositrat dehidrojenaz – Alfa-ketoglutarat dehidrojenaz
D) Süksinat dehidrojenaz – Fumaraz
E) Fumaraz – Sitrat sentaz

Doğru cevap: C

Sitrik asit döngüsündeki tüm basamaklar soru değeri taşımaktadır. Döngüye giren asetil-KoA'nın karbonları izositrat dehidrojenaz ve alfa-ketoglutarat dehidrojenaz basamaklarında CO2 şeklinde açığa çıkmaktadır.

- Sitrik asit döngüsünde bir ara ürün olan sitrat, **akonitaz** ile izositrata izomerize olur. Akonitaz enzimi **fluoroasetat** tarafından **inhibe** olur.
- **İzositrat dehidrojenaz,** izositratın **irreversibl** oksidatif dekarboksilasyonu katalizleyerek, **Krebs Döngüsü'nde** oluşan **ilk NADH+H** ve CO2 açığa çıkarır.
- Süksinat, süksinat dehidrojenaz tarafından indirgenmiş koenzim olan **$FADH_2$** oluşturarak fumarata okside olur.
- Fumarat (Fumarik asit), **fumaraz** ile reversibl bir reaksiyon ile **malata** dönüşür. **Fumaratın** önemi **TCA döngüsü** ile **üre döngüsünü** birbirine **bağlamasıdır.**
- Malat, **malat dehidrojenaz** ile okzaloasetata dönüşürken son **NADH+H üretilir.**

"Krebs döngüsü" başlıklı şekile bakınız

Krebs Döngüsü İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Lipoik asitle birleşerek dehidrojenaz enzim kompleksini inhibe eden toksin...** Arsenik
2. **TCA döngüsü ile üre döngüsünü birbirine bağlayan madde...** Fumarik asit (fumarat)
3. **Aşağıdakilerden hangisi koenzim A yapısında yer almaz...** Koenzim A dört parçadan oluşur; Merkaptoetilamin, Pantotenik asit, Adenin, Riboz fosfat
4. **TCA döngüsünde substrat düzeyinde fosforilasyonla GTP üreten enzim hangisidir...** Süksinat tiyokinaz
5. **TCA döngüsünde FADH2 üreten enzim hangisidir...** Süksinat dehidrojenaz
6. **TCA döngüsünde akonitaz enziminin inhibitörü hangisidir...** Fluoroasetat
7. **TCA döngüsünde karbondioksit açığa çıkan enzimatik basamaklar hangisidir...** İzositrat dehidrojenaz ve Alfa- ketoglutarat dehidrojenaz

GLUKONEOGENEZ

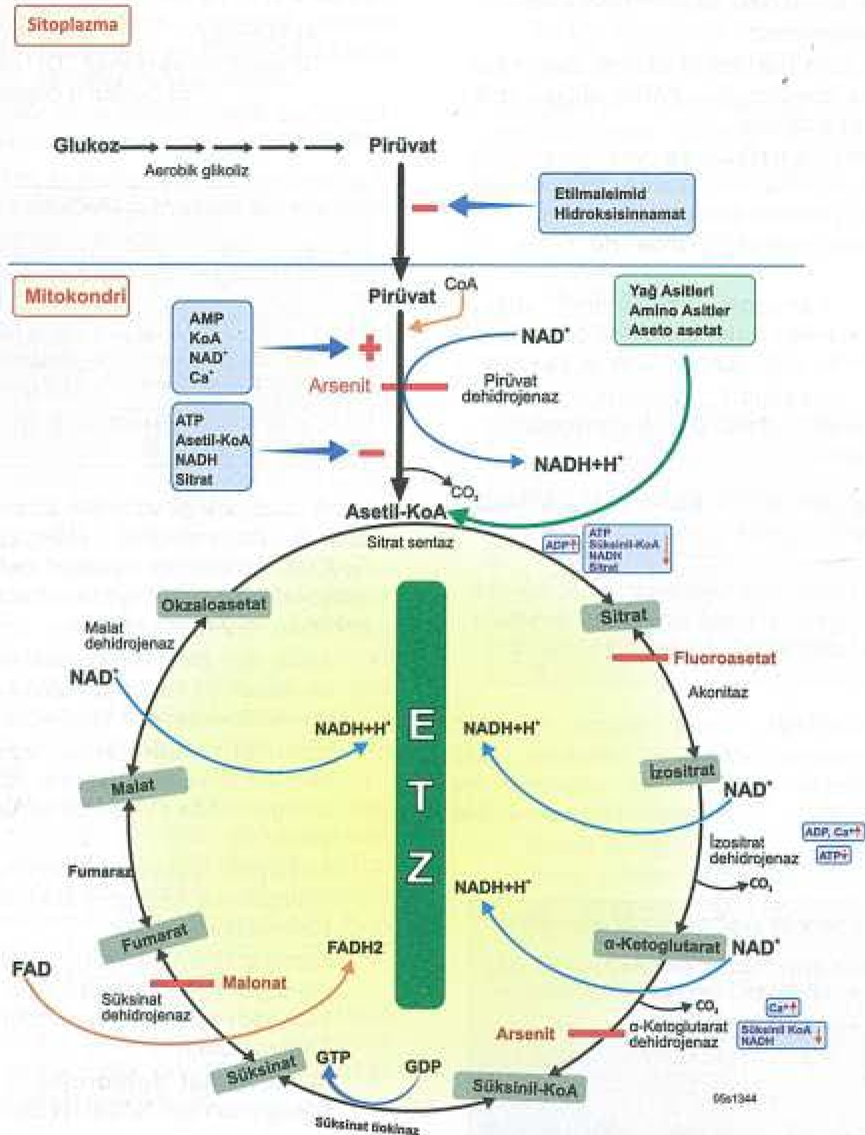
1. **Aşağıdaki yollardan hangisiyle laktattan glukoz elde edilir?** (Eylül-1993)

   A) Glukoneogenez
   B) Glikoliz
   C) Glikojenoliz
   D) Pentoz fosfat yolu
   E) Glikojenez

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, karbonhidrat metabolizmasına ait yolların adlarına yönelik terminolojilerin bilinmesidir.

- **Glukoneogenez;** karaciğerde **laktattan** veya **glukojenik amino asitlerden** glukoz elde etmeye glukoneogenez denir. Bu olay glukagon tarafından aktive edilir.
- **Glikoliz;** altı karbonlu glukozun sitoplazmada enzimatik olarak aerobik veya anaerobik yolla yıkılmasıdır. Karbonhidrat metabolizmasının merkezinde yer alır.



Krebs döngüsü

- **Glikojenoliz;** karaciğer ve iskelet kası gibi dokularda glikojenin glukoz-1-fosfat ve serbest glukoza yıkılmasıdır.
- **Pentoz fosfat yolu;** glikolizle entegre olan bu yolun temel amacı organizmaya NADPH ve pentoz üretmektir.
- **Glikojenez;** iskelet kası ve karaciğerde glukozdan glikojen sentezidir.

2. **Vücutta laktattan glukoz oluşması en fazla hangi organda görülür?** (Eylül-1990)

A) Kas B) Karaciğer
C) Böbrek D) Beyin
E) Kalp

Doğru cevap: B

Glukoneogenez, TUS'da sık sorgulanan konu başlıklarından biridir. Bu soruda da, glukoneogenezin en fazla gerçekleştiği organ sorgulanmaktadır.

- **Laktat,** eritrositler gibi **mitokondri içermeyen hücreler** ve **egzersiz** halindeki iskelet kasında **anaerobik glikolizin** neticesinde meydana gelir ve kana salınır.
- **Cori döngüsünde**, kandan alınan **glukoz egzersiz** halindeki **kas içinde laktata dönüştürülür** ve bu madde **kana difüze** olur. Dolaşıma katılan laktat, **karaciğer** tarafından tutulur ve **glukoneogenez ile glukoza dönüştürülür** ve tekrar dolaşıma bırakılır.
- Kaslarda **pirüvat karboksilaz** enzimi olmadığı için kas dokusu glukoneogenez yapamaz. Kas dokusunda glukoz-6-fosfataz enzimi olmadığı için kastan kana serbest glukoz çıkışı mümkün değildir. Glukoneogenez başlıca **karaciğer (% 90)** ve daha az olarak **böbreklerde (% 10)** meydana gelir.

3. **Glukoz-alanin döngüsü, aşağıdaki organ-doku ya da organ-organ çiftlerinden hangisi arasında olur?** (Nisan - 1988)

A) Karaciğer- Kas B) Beyin- Kas
C) Karaciğer- Beyin D) Karaciğer- Böbrek
E) Beyin- Böbrek

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, Cori Döngüsü'nün bilinmesidir.

- **Kasta** glikoliz yoluyla oluşan **pirüvat, transaminasyon** yoluyla **alanine** çevrilir. Kana geçen alanin **karaciğer hücrelerince** yakalanarak önce pirüvata sonra da **glukoza çevrilir.**
- Glukoz kana verilip kaslar tarafından yakalanarak tekrar alanine çevrilir. Böylece bir döngüsü meydana getirilmiş olur, buna da **glukoz- alanin döngüsü** denir.

"Cori döngüsü ve glukoz alanin döngüsü" başlıklı şekile bakınız.

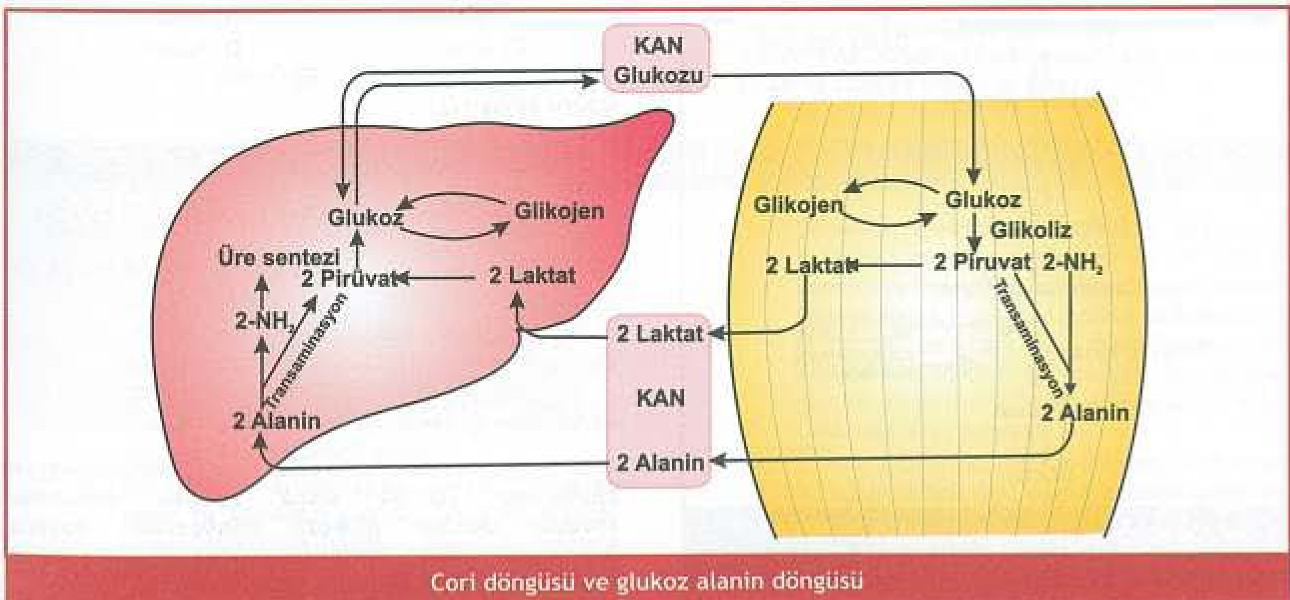
4. **Aşağıdaki enzimlerden hangisi karaciğerden kana glukoz verilmesini sağlayarak kan glukozunun düzenlenmesinde görev alır?** (Eylül-1988, Eylül-1990, Nisan-1993, Nisan-1995)

A) Glukokinaz
B) Glukoz- 6- fosfataz
C) Heksokinaz
D) Pirüvat kinaz
E) Fruktoz-1, 6- bifosfataz

Doğru cevap: B

Karaciğerde kan glukozunun düzenlenmesinde görevli iki enzim vardır. Glukokinaz tokluk sonrasında hipergliseminin engellenmesinde görevliyken, glukoz-6-fosfataz açlık durumunda hipogliseminin önlenmesinde görevlidir. Sorunun amacı, glukoz-6-fosfatazın bilinmesidir.

- Hücreden **kana glukoz çıkabilmesi için** glukoz-6-fosfatın **glukoz-6-fosfataz** ile hidrolizi gereklidir. Böylece kana serbest glukoz çıkışı gözlenir. Glukoz-6-fosfatın glukoz-6-fosfataz ile hidrolizi tek yönlü olan **heksokinaz basamağını atlar** ve enerjik olarak **glukoz oluşumu** lehinedir. **Glukoz-6-fosfataz**, pirüvat karboksilaz gibi karaciğer ve böbreklerde bulunurken **kaslarda bulunmaz.** Bu nedenle kaslar glukoneogenez yolu ile glukoz sağlayamaz, ayrıca kas glikojeninden sağlanan glukoz-6-fosfat, kana serbest glukoz çıkarmak üzere defosforilize edilemez.



Cori döngüsü ve glukoz alanin döngüsü

- **Glukokinaz; karaciğer** ve **pankreas** beta hücrelerinde **glukozun fosforillenmesinde** görevlidir. İnsülin hakimiyetinde aktivitesi artar. Tokluk sonrası portal venöz dolaşımda artan glukozun değerlendirilmesinde rol oynar. Km değeri yüksek olup glukoza spesifiktir.
- **Heksokinaz;** karaciğer ve pankreasın beta hücreleri dışındaki dokularda **glukozun fosforillenmesinde** görevlidir. Glukoz-6-fosfat ile inhibe olur. Km değeri düşük olup diğer heksozlarla da beraber çalışabilir.
- **Pirüvat kinaz; glikolizde görevli** tek yönlü bir enzim olup, **fosfoenol pirüvattan pirüvat** sentezini katalizler. Reaksiyonda substrat düzeyinde fosforilasyonla ATP sentezi gerçekleşir.
- **Fruktoz-1,6-bifosfataz; glukoneogenezde görevli** bir enzim olup, **fruktoz-1,6-bifosfattan fruktoz-6-fosfat** oluşumunu katalizler.

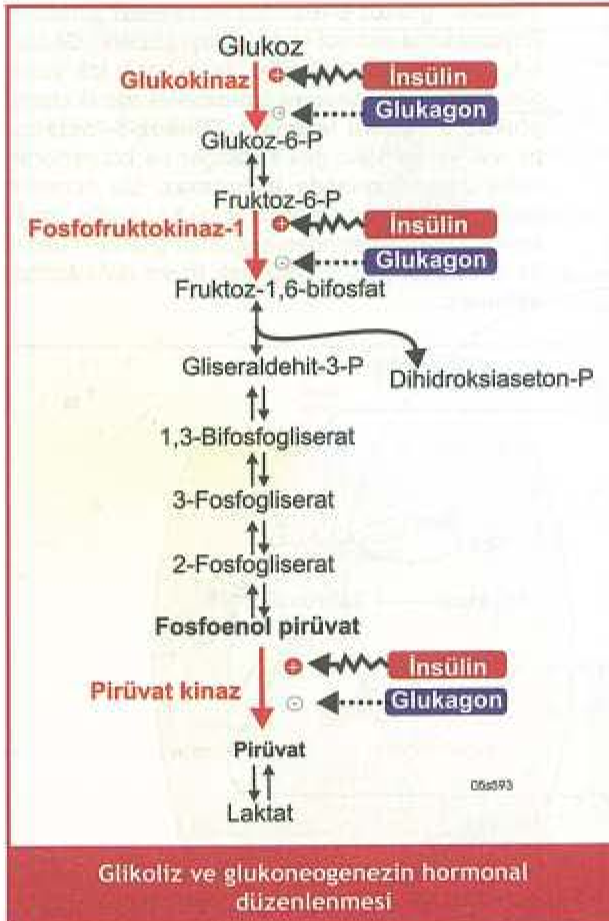
"Glukoneogenez" başlıklı şekile bakınız.

5. İnsülin aşağıdaki enzimlerden hangisini inhibe eder? (Eylül-1988)

A) Fosfofruktokinaz
B) Glukokinaz
C) Heksokinaz
D) Pirüvat kinaz
E) Glukoz-6-fosfataz

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, glukoneogenez üzerindeki hormonal düzenleme ve glukoneogenezin hız kısıtlayıcı enzimlerinin bilinmesidir.



Glikoliz ve glukoneogenezin hormonal düzenlenmesi

- **Glukoz-6-fosfataz** ise **glukoneogenez** enzimidir. **Glukagon** hakimiyetinde **fosforile aktifitir. İnsülin,** glukoz-6- fosfatazı defosforile ederek **inhibe eder** ve böylece fosfatın glukozdan ayrılmasını ve glukozun tekrar kana geçmesini önler.
- **Glukokinaz, heksokinaz, fosfofruktokinaz** ve **pirüvat kinaz** glikoliz enzimleridir. Bu dört enzim **insülin** hakimiyetinde **defosforile aktiftir.**

6. Açlıkta hepatik glukoneogenezde aşağıdakilerden hangisi kullanılır? (Eylül-1992)

A) Alanin - Glutamin
B) Lizin - Lösin
C) Alanin - Lizin
D) Lösin - Glutamin
E) Lösin - Alanin

Doğru cevap: A

Glukoneogenez başlığında en çok sorulan sorulardan biri, glukoneogenezde kullanılan substratlardır. Sorunun amacı, glukoneogenez için çok temel bir bilgi olan glukoz sentezinde kullanılan substratların bilinmesidir.

- **Açlıkta** hipoglisemi sebebiyle glukagon salgısı artar. Bunun etkisiyle glikojen fosforilaz aktive olarak glikojenolizi hızlandırır. Ayrıca uzamış açlıkta **glukojenik amino asitler**, glukonegenezi uyararak kan şekerini yükseltir. Özellikle **alanin** ve **glutamin** gibi saf glukojenik amino asitlerden glukoz oluşumu artar.
- **Lösin** ve **lizin** saf ketojenik amino asitlerdir. Dolayısı ile bunlar **glukoza dönemezler.** B, D ve E seçenekleri cevap olamaz.

7. Aşağıdakilerden hangisi glukoneogenez için kullanılmaz? (Eylül-2015 Orijinal)

A) Alanin
B) Aspartat
C) Gliserol
D) Pirüvat
E) Lösin

Doğru cevap: E

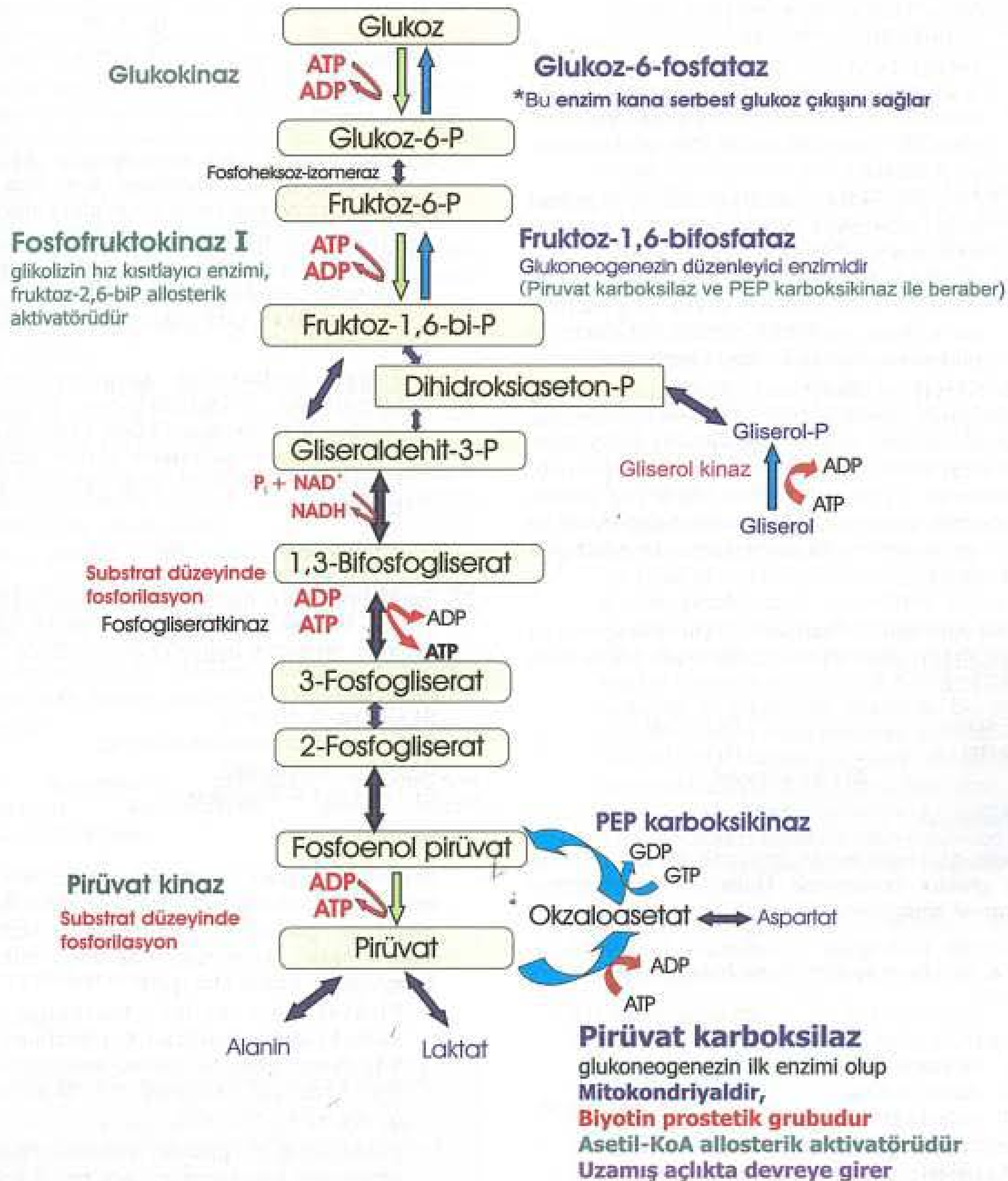
8. Aşağıdaki amino asitlerden hangisi hepatik glukoneogeneze en fazla katkıda bulunur? (Ağustos-2017 Orijinal)

A) Glutamin
B) Glisin
C) Lizin
D) Alanin
E) Ornitin

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi glukoza dönüşebilir?** (Eylül-2015 ve Ağustos-2017 BENZERİ)
>
> A) Çift sayıda karbon içeren yağ asitleri
> B) Lösin
> C) Lizin
> D) Alanin
> E) Kolesterol
>
> ***Doğru cevap: D***

Glukoneogenezde kullanılan ve kullanılamayan moleküller TUS'da sıkça sorulan sorulardır. Soruda, alaninin glukoza dönüşebilen başlıca amino asit olduğu sorgulanmaktadır. Mutlaka diğer prekürsörlerin de bilinmesi gerekmektedir.



Glukoneogenez

Glukoneojenik Prekürsörler:

A) Glukojenik amino asitler;

- ✓ Hepatik glukoz sentez hızını belirgin şekilde etkiler. **İnsülin** düzeyinin **düşüklüğü,** kas proteinlerinden **amino asitlerin** yıkımı **lehinedir** ve **glukoneogenez** için **karbon sağlar.**
- ✓ **Alanin,** glukoneogenezi uyarıp glikolizi inhibe eden **en önemli** amino asittir.
- ✓ **Glutamin,** amonyağın toksik olmayan depo ve transport şeklidir. Gluoneogenezde kullanılabilmekle birlikte, alanin bu konuda daha ön plandadır.
- ✓ **Gliserol:** Triaçilgliserollerin yağ dokusunda hidrolizi sırasında açığa çıkar ve kan yolu ile karaciğere taşınır. Gliserol, **karaciğerde** bulunan **gliserol kinaz** ile **gliserol fosfata fosforillenir** ve bu da glikolizin bir ara ürünü olan dihidroksiaseton fosfata okside olur. İki molekül gliserolden glukoz oluşurken iki adet ATP (gliserol kinaz basamağında) yeterlidir.
- ✓ **Laktat:** Eritrosit gibi mitokondri içermeyen hücreler ve egzersiz halindeki iskelet kasında anaerobik glikolizin neticesinde meydana gelir ve kana salınır. Cori döngüsünde, kandan alınan glukoz egzersiz halindeki kas içinde laktata dönüşür ve

kana difüze olur. Dolaşıma katılan laktat, karaciğer tarafından tutulur ve glukoneogenez ile glukoza dönüştürülür ve tekrar dolaşıma bırakılır.

✓ **α-Ketoasitler: Pirüvat, okzaloasetat, α-ketoglutarat** gibi **α-ketoasitler** glukojenik amino asitlerin metabolizmasından elde edilir. Bu maddeler sitrik asit döngüsüne girerek fosfoenol pirüvatın direkt prekürsörü olan okzaloasetatı oluşturabilirler.

✓ **Propiyonil-KoA: Tek karbon sayılı yağ asitleri** propiyonil-KoA'ya kadar yıkıldığı için buradan metil malonil-KoA ve oradan da süksinil- KoA üzerinden TCA döngüsüne girdiğinden glukoza dönebilir. **Çift karbon sayılı yağ asitleri** ise sadece asetil-KoA oluşturabildiklerinden **glukoneogenezde kullanılamazlar.**

B. Ketojenik Bileşikler: Lösin, lizin gibi **saf ketojenik amino asitler** glukoz oluşturamazlar. Bunun sebebi, pirüvatı asetil-KoA'ya dönüştüren pirüvat dehidrojenaz basamağının irreversibl olmasıdır. Ayrıca çift karbon sayılı yağ asitleri, ürik asit, asetil-KoA, asetoasetat, 3-OH-bütirat ve kolesterol, ornitin gibi maddelerden de glukoz elde edilemez.

9. Aşağıdakilerden hangisi glukoneogenezde <u>kullanılmaz</u>? (Nisan-1994, Eylül-1994, Nisan-1999, Eylül-2003)

A) Gliserol
B) Pirüvat
C) Laktat
D) Lizin
E) Okzaloasetat

Doğru cevap: D

Soruda, glukoneogenez için çok temel bir bilgi olan glukoz sentezinde kullanılan substratların bilinmesi amaçlanmaktadır.

7 ve 8. soruların açıklamasına bakınız...

10.

I. Gliserol
II. Amino asitler
III. Kolesterol
IV. Yağ asitleri
V. Laktat

Açlık durumunda kan şekerini normal seviyede tutmak için, yukarıdakilerden hangileri glukoz sentezlemede <u>kullanılmaz</u>? (Eylül-2006)

A) I ve III
B) I ve V
C) II ve V
D) III ve IV
E) IV ve V

Doğru cevap: D

Soruda, glukoneogenez için çok temel bir bilgi olan glukoz sentezinde kullanılan substratların bilinmesi istenmektedir.

- **Gliserol, amino asitler** ve **laktat glukoneogenezde** kullanılabilen prekürsör bileşikler olup, **kolesterol** ve **yağ asitlerinden glukoz sentezlenemez.**

7 ve 8. soruların açıklamasına bakınız...

11. Glukoneogenezde pirüvat karboksilazın allosterik aktivatörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1999)

A) ATP
B) AMP
C) Asetil-KoA
D) Laktik asit
E) Glukoz-6-fosfat

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, glukoneogenezin ilk enzimi ve düzenleyici enzimlerinden biri olan pirüvat karboksilaza ait çok temel bir bilginin bilinmesidir.

- **Glukoneogenez,** karbonhidrat olmayan ön maddelerden karbonhidrat sentezidir. Glukoneogenezde ilk basamakta pirüvat, önce **pirüvat karboksilaz ile okzaloasetata karboksillenir.**
- **Pirüvat karboksilaz, karaciğer** ve **böbrek** hücrelerinin mitokondrisinde bulunur. Kas hücrelerinde bulunmaz. Pirüvat karboksilaz **asetil-KoA** tarafından **allosterik olarak aktive** edilir. **Koenzimi** ise prostetik grup olarak görev yapan **biyotindir.**

"Glukoneogenez" başlıklı şekile bakınız.

12. Aşağıdakilerden hangisi glukoneogenezde görev almaz ve oluşan glukozun kana verilmesinde rol oynayan bir enzim <u>değildir</u>? (Nisan-2005)

A) Heksokinaz
B) Glukoz- 6 -fosfataz
C) Fosfoenol pirüvat karboksikinaz
D) Pirüvat karboksilaz
E) Fruktoz-1,6- bifosfataz

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, glukoneogenezde görevli enzimlerin bilinmesidir. İşaretlenecek seçeneğe glikolizde görevli çok temel bir enzim olan heksokinazın konulması soruda önemli bir kolaylaştırıcı unsur olmuştur.

- **Pirüvat karboksilaz, fosfoenol pirüvat karboksikinaz, fruktoz-1,6- bifosfataz, glukoz-6-fosfataz glukoneogenez** enzimleridir. **Glukoz-6-fosfataz** glukoneogenez yolu ile kana serbest glukoz veren enzimdir.
- **Heksokinaz** ise **glikoliz enzimdir.** Karaciğer ve pankreasın beta hücreleri hariç birçok dokuda yer alır. Görevi, glukozu glukoz-6-fosfata çevirerek glikolize girişini sağlamaktır.

"Glukoneogenez" başlıklı şekile bakınız.

13. Uzun süren açlık sırasında, aşağıdaki karaciğer enzimlerinden hangisinin aktivitesinde artış olur? (Eylül-2004)

A) Glukoz-6- fosfat dehidrojenaz
B) Pirüvat kinaz
C) Pirüvat karboksilaz
D) Pirüvat dehidrojenaz
E) Glikojen sentaz

Doğru cevap: C

Soruda, açlık durumunda glukagon hakimiyetinde glukoneogenezde görevli düzenleyici enzimlerin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Beyin, eritrositler, böbrek medullası, gözün kornea ve lensi, testis ve egzersiz halindeki kasta bulunan hücreler metabolik yakıt olarak sürekli bir şekilde glukoza ihtiyaç duyarlar. **Diyet ile karbonhidrat alımı olmadığı** zaman **karaciğer glikojeni bunu 10-18 saat süre** ile karşılayabilir. **Uzamış açlıkta**, hepatik glikojen depoları tükenir ve glukoz; laktat, pirüvat, gliserol ve α-ketoasitler gibi prekürsörlerden üretilir. Glukoneogenezin % 90'ı karaciğerde, geri kalan %10'u ise böbreklerde meydana gelir.
- **Pirüvat karboksilaz** karaciğer ve böbrek hücrelerinin mitokondrisinde bulunur. **Pirüvat karboksilaz, uzamış açlıkta yağ asitlerinin yıkımı** ile oluşan **asetil-KoA** tarafından **allosterik olarak aktive** edilir. **Koenzimi** ise prostetik grup olarak görev yapan **biyotindir.**
- **Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz; pentoz fosfat yolunun** ilk enzimidir. **İnsülin** hakimiyetinde defosforile olarak aktiftir.
- **Pirüvat kinaz; glikolizde görevli** tek yönlü ve **düzenleyici** bir enzimdir. İnsülin hakimiyetinde defosforile olarak aktiftir.
- **Pirüvat dehidrojenaz;** aerobik glikolizin son ürünü olan **pirüvatı** tek yönlü olarak **asetil-KoA'ya** çevirir. Mitokondriyal bir enzimdir. **İnsülin** hakimiyetinde defosforile olarak aktiftir.
- **Glikojen sentaz; glikojen sentezinin** düzenleyici enzimidir. **İnsülin** hakimiyetinde defosforile olarak aktiftir.

14. Açlık durumunda, aşağıdaki enzimlerden hangisinin aktivitesinde artış olur? (Eylül-2016 Orijinal)

A) Pirüvat dehidrojenaz
B) PEP karboksikinaz
C) Glukokinaz
D) Fosfofruktokinaz-I
E) Pirüvat kinaz

Doğru cevap: B

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Glukoneogeneze özgü olan ve sentezi kortizol tarafından indüklenen enzim aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-2016 BENZERİ)
>
> A) Asetil-KoA karboksilaz
> B) Fosfoenol pirüvat karboksikinaz
> C) Glikojen sentaz
> D) Fosfofruktokinaz-1
> E) Heksokinaz
>
> *Doğru cevap: B*

Açlık durumunda kanda glukagon hormonu yüksek, insülin hormonu düşük seviyelerdedir. Bu hormonların karbonhidrat metabolizmasındaki etkilerini sorgulayan bir sorudur. Sorunun amacı, açlık durumunda glukagon hakimiyetinde aktiflenen ve glukoneogeneze özgü enzimlerin bilinmesidir.

- Açlıkta organizmada öncelikle depo yakıt maddeleri kullanılmaya başlanır. Açlık **glukagon hakimiyetindeki bir süreçtir.** Dolayısıyla glukagon hakimiyetindeki metabolik yolları düşünmek gerekir. Toklukta depolanmış glikojen glikojen fosforilaz aracılığıyla yıkılmaya başlar. Bu olay glikojenolizdir ve glukagon hakimiyetinde bir yolaktır. Açlığın ilerleyen zamanlarında glukoneogenez hakim olur. Bu yolak da glukagon hakimiyetinde aktiftir.
- **Glukagon** hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. **Adenilat siklaz** üzerinden gelişen **cAMP artışı, protein kinaz A'yı** uyararak pek çok enzimin aktivitesinde değişikliklere neden olacak **bir seri fosforilasyona** neden olur. Glukagon etkisi ile **fruktoz-2,6-bifosfat** düzeylerinin **azalması** ile **glukoneogenez aktive** olurken, **glikoliz inhibe** edilir. Glukagon, aynı zamanda pirüvat kinazı inhibe ederek glukoneogenezi uyarır
- Bilindiği gibi **glikolizin üç basamağı irreversibldir**, bu basamaklar **glukoneogeneze özgü dört alternatif reaksiyon** ile geçilmelidir. Bu reaksiyonlar **pirüvat karboksilaz, fosfoenol pirüvat karboksikinaz, fruktoz-1,6-bifosfataz, glukoz-6-fosfatazdır.**
- Seçenekler incelendiğinde; **asetil-KoA karboksilaz** de-novo yağ sentezinin düzenleyici enzimidir ve **insülin** hakimiyetinde aktiftir. **Glukokinaz, fosfofruktokinaz-1** ve **pirüvat kinaz** glikoliz enzimleri olup **insülin** hakimiyetinde **defosforile aktif** durumdaki enzimlerdir. **Pirüvat dehidrojenaz** enzimi ise aerobik glikoliz ile Krebs Döngüsü'nü birbirine bağlayan bir enzimdir. Bu enzim de toklukta insülin hakimiyetinde defosforile aktiftir. İnsülin mitokondride bu enzimi aktiflerken hiçbir krebs siklusu enzimi üzerinde etkisi yoktur. Sorunun cevabı olan **fosfoenol pirüvat karboksikinaz (PEP karboksikinaz) enzimi glukoneogeneze özgü bir enzim olup kortizol tarafından indüklenidir.**

15. İnsülin / glukagon oranı düşük olduğunda, aşağıdaki enzimlerden hangisinin sentezi artar? (Nisan-2009)

A) Glukoz-6-fosfataz
B) Glukokinaz
C) Pirüvat kinaz
D) Asetil-KoA karboksilaz
E) HMG-KoA redüktaz

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, glukoneogenez üzerindeki hormonal düzenleme ve glukoneogenezin hız kısıtlayıcı enzimlerinin bilinmesidir.

- **İnsülin / glukagon oranın düşük olması** demek glukagonun etkisi altında olan **açlık demektir.** Soru açlıkta yapım enzimleri mi yoksa yıkım enzimleri mi aktive olur diye sormaktadır. Tabi ki yıkım enzimleri yanıt olmalıdır. **Glukoz- 6 – fosfataz seçeneklerdeki tek yıkım enzimidir. Diğerleri yapım enzimi olarak vücutta görev alır.**
- **Glukoz-6-fosfataz:** glukoneogenezde görevli olan bir enzimdir. Glukagon, adrenalin, tiroksin ve glukokortikoidlerle aktiflenir. Karaciğer, böbrek ve ince bağırsağın granüllü ve düz endoplazmik retikulumlarında yer alır. Kas ve yağ dokusunda ise bulunmaz. Bu nedenle kas glukoneogenez ile kana glukoz sağlayamaz. Ayrıca kas glikojeninden elde edilen glukoz-6-fosfatta serbest glukoz oluşturmak üzere defosforile edilemez.

- **Glukokinaz;** karaciğer'de ve pankreas β hücrelerinde glukoz fosforilasyonunda temel enzimdir. Glukoz için yüksek Km'e sahiptir. Bu nedenle yemek sonrası dönem gibi (postprandiyal dönem) hepatosit içi glukoz konsantrasyonu arttığında etki eder. Glukokinaz bu yüksek konsantrasyonu ortadan kaldıracak şekilde yüksek maksimum hıza sahiptir. Glukokinaz düzeyleri karbonhidrattan zengin diyet ve insülin ile artar.
- **Pirüvat kinaz (PK);** glikolizde görevli olan bir enzimdir. 2 mol ATP üretilir. Fosfoenol pirüvatın pirüvata dönüşümünü sağlayan glikolizin tek yönlü ve son basamağıdır.
- **Asetil-KoA karboksilaz;** de-novo yağ sentezinin düzenleyici enzimidir. İnsülin enzim sentezini aktive ederken, glukagon tarafından inhibe edilmektedir.
- **HMG-KoA redüktaz;** kolesterol sentezinde düzenleyici enzim olup insülin tarafından aktive edilirken, glukagon tarafından inhibe edilmektedir.

16. On iki saatlik açlıkta <u>başlıca</u> glukoz kaynağı aşağıdakilerden hangisidir? (Aralık-2010)

A) Diyetle alınan glukoz
B) Kas glikojeni
C) Laktattan glukoneogenez
D) Yağ dokusundan yağ asitleri
E) Amino asitlerden glukoneogenez

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, glukoneogenez için kullanılan substratların ve bunların hangi saatte devreye girdiğinin bilinmesidir. Soruda aynı zamanda kan laktatının açlıkta artmadığının bilinmesi de istenmektedir.

- Beyin, eritrositler, böbrek medullası, gözün kornea ve lensi, testis ve egzersiz halindeki kasta bulunan hücreler metabolik yakıt olarak sürekli bir şekilde glukoza ihtiyaç duyarlar.
- Diyet ile karbonhidrat alımı olmadığı zaman **karaciğer glikojeni** bunu **10-18 saat süre** ile karşılayabilir.
- **Uzamış açlıkta**, hepatik glikojen depoları tükenir ve glukoz; laktat, pirüvat, gliserol ve α-ketoasitler gibi prekürsörlerden **glukoneogenezle üretilir**. Glukoneogenezin **% 90'ı karaciğerde**, geri kalan **% 10'u ise böbreklerde** meydana gelir.
- **Açlığın 12. saatinde** kana glukoz sağlayan kaynak, **karaciğer glikojenidir**. Seçeneklerde karaciğer glikojeni olmadığı için cevap biraz düşünme gerektirir.
- Kas glikojeni cevap olamaz çünkü, **kas glikojeni** daha çok **egzersiz sırasında** gerekli olan enerjiyi sağlar. **Kas** glikojeni birkaç günlük kısa açlık sürelerinden etkilenmez, ancak uzun süren açlıklarda orta derecede azalma görülür.
- Bu nedenle **cevap glukoneogenez olmalıdır**.
  - ✓ **Laktattan glukoneogenez** de mümkündür, ancak bu daha çok egzersiz sırasında görülmektedir. Yani **12 saatlik açlıkta laktik asitte belirgin bir artış olmaz** bu yüzden bu seçenek de cevap olamaz.
  - ✓ Dolayısı ile cevap amino asitlerden glukoneogenez olmalıdır. Glukoneojenik prekürsörlerin varlığı, özellikle **glukojenik amino asitler**, hepatik glukoz sentez hızını belirgin şekilde etkiler. **İnsülin** düzeyinin **düşüklüğü**, **amino asitlerin** kas proteinlerinden mobilizasyonu lehinedir. Özellikle **kaslarda oluşan alanin,** glikolizi inhibe edip glukoneogenezi aktive eden **en önemli glukojenik amino asittir.**

7 ve 8. soruların açıklamasına bakınız...

17. Kan glukozu düşmüş bir kişide, aşağıdaki enzimlerden hangisinin karaciğerde inhibe olması gerekir? (Mayıs- 2011)

A) Pirüvat karboksilaz
B) PEP karboksikinaz
C) Fruktoz-1,6-bifosfataz
D) Glukoz-6-fosfataz
E) Fosfofruktokinaz-1

Doğru cevap: E

Çok sık sorulan, adeta klasikleşmiş bir soru şeklidir. Açlık veya tokluğun metabolik yolaklarda görevli düzenleyici enzimler üzerindeki etkinliği daima soru potansiyeline sahiptir. Sorunun amacı, kan glukozunun düştüğü ve glukagon hakimiyetinin olduğu durumda glikoliz enzimlerinin inhibe olduğunun bilinmesidir.

- **Açlıkta** yani kan glukoz düzeyleri düştüğünde **insülin sentezi azalır,** glukagon sentezi artar. Sonuç olarak **karaciğerde glikoliz inhibe** olurken, **glukoneogenez aktive** olur.
- **Fosfofruktokinaz-1** glikolizin en önemli kontrol basamağıdır ve insülin tarafından aktive edilir. Açlıkta glukagon düzeyleri yükseldiğinde ise inaktiftir.
- **Açlıkta** karaciğerde **glukoneogeneze** özgü enzimler aktiftir. Bunlar **pirüvat karboksilaz, PEP karboksikinaz, fruktoz-1,6-bifosfataz** ve **glukoz-6-fosfataz**dır.

"Fosfoenol pirüvat ve gliserolün glukoza çevrilmesi" başlıklı şekile bakınız.

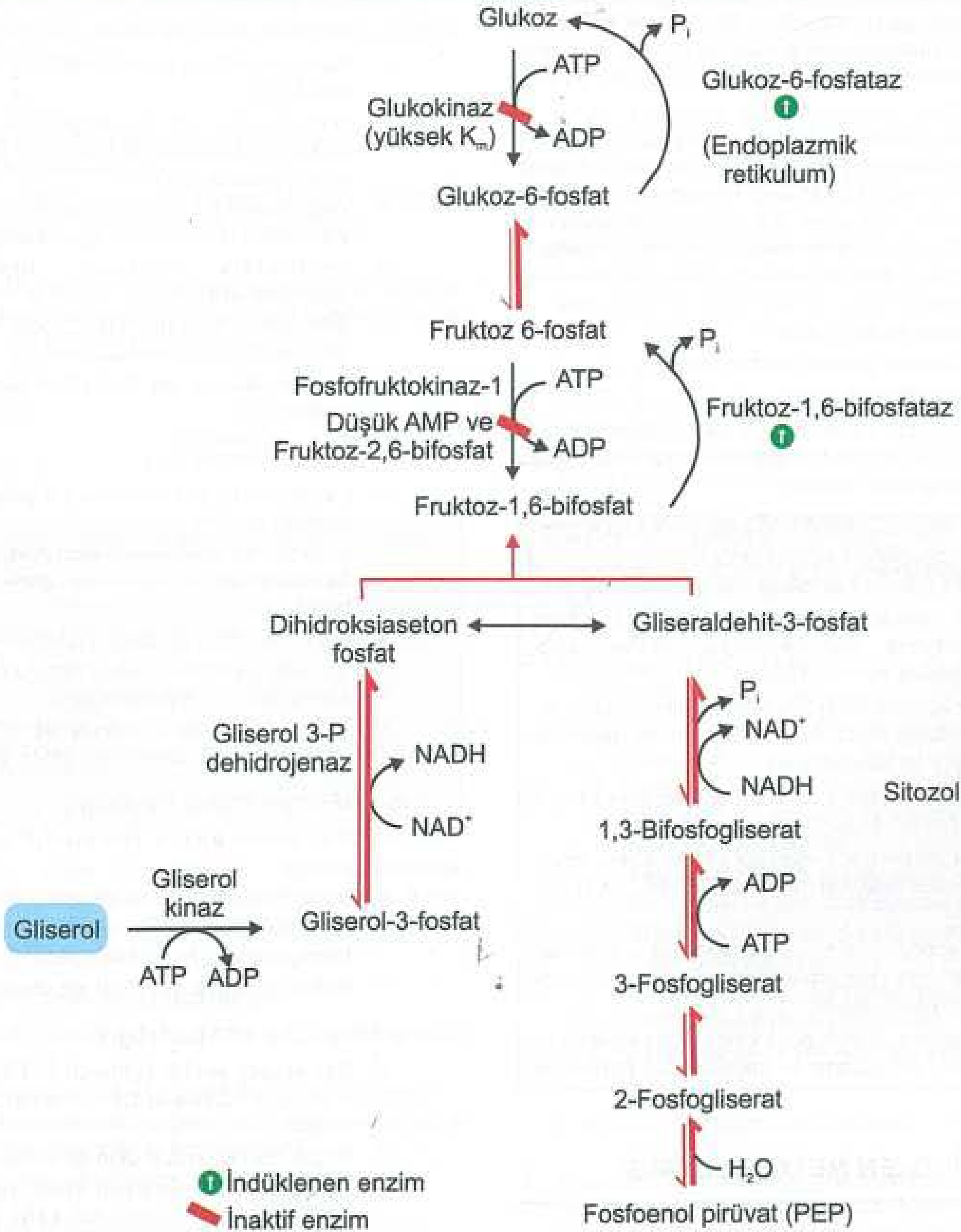
18. Laktik asitin glukoza çevrilip kana verildiği süreç içinde aşağıdakilerden hangisinin bir görevi <u>yoktur</u>? (Nisan- 2012)

A) Pirüvat karboksilaz
B) PEP karboksikinaz
C) Fruktoz-1,6-bifosfataz
D) Fosfofruktokinaz-1
E) ATP

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, sadece glukoneogenez ve glikolize özgü enzimlerin bilinmesi ve karşılaştırılmasıdır.

- Beyin, eritrositler, böbrek medullası, gözün kornea ve lensi, testis ve egzersiz halindeki kasta bulunan hücreler metabolik yakıt olarak sürekli bir şekilde glukoza ihtiyaç duyarlar.



Fosfoenol pirüvat ve gliserolün glukoza çevrilmesi

- **Diyet ile karbonhidrat alımı olmadığı** zaman **karaciğer glikojeni** kan glukozunu **10-18 saat süre** ile karşılayabilir.
- **Uzamış açlıkta**, hepatik glikojen depoları tükenir ve **glukoz; laktat, pirüvat, gliserol ve α-ketoasitler** gibi **prekürsörlerden üretilir**.
- **Pirüvat karboksilaz, PEP karboksikinaz, fruktoz-1,6-bifosfataz** ve **glukoz-6-fosfataz** enzimleri glukoneogenezde görevli enzimlerdir. Aynı zamanda **ATP** ve **GTP**'nin fosfat bağı enerjisine de ihtiyaç vardır. **Fosfofruktokinaz-1 enzimi glikolizin en önemli düzenleyici enzimdir.**

19. Aşağıdakilerin hangisinden glukoz sentezlenirken <u>en az</u> enerji harcanır? (Eylül-2012)

A) Gliserol
B) Propiyonat
C) Pirüvat
D) Alanin
E) Laktat

Doğru cevap: A

Soruda, glukoneogenez için kullanılan substratlardan glukoz sentezinde harcanan enerji miktarlarının karşılaştırılması istenmektedir. Bu sorunun devamı mahiyetinde sorgulanması gereken öncelikli bilgi, 2mol laktattan 1 mol glukoz sentezi için kaç fosfat bağının parçalanması gerektiğidir.

- **Gliserol** glukoneogeneze glikoliz ara maddesi olan **dihidroksiaseton fosfata dönüşerek** katılır. **İki gliserol** molekülü **bir glukoz molekülü** oluşturur ve **bu esnada** gliserol kinaz basamağında **iki ATP** harcanır.

  Pirüvat, alanin ve **laktat** aynı yolu kullanarak **glukoneogeneze katılırlar** ve bu yolda **6 adet yüksek enerjili fosfat bağı harcanır.** Bu bileşikler 3 karbonlu, glukoz ise 6 karbonlu olduğundan iki molekül pirüvattan bir molekül glukoz sentezlenir. Pirüvattan glukoz oluşumunda **3 basamakta enerji harcanır:**
  - ✓ **Pirüvat karboksilaz**
  - ✓ **Fosfoenol pirüvat karboksikinaz**
  - ✓ **Fosfogliserat kinaz**
- **Propiyonat,** süksinil-KoA basamağından TCA döngüsüne katılır ve buradan okzaloasetat üzerinden glukoneogeneze gider.

Glukoneogenez İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Aşağıdaki amino asitlerden hangisinin yüksek konsantrasyonu glukoneogenezi aktive edip, glikolizi inhibe eder... Alanin
2. Aşağıdakilerden hangisi glukoneogenez yolu ile glukoza dönüşemez... Asetoasetat ve hidroksi bütirat gibi keton cisimleri
3. 2 molekül laktattan 1 molekül glukoz elde etmek için kaç fosfat bağı parçalanır... 6
4. 2 molekül laktattan 1 molekül glukoz elde etmek için gereken nükleotitler hangisidir... ATP ve GTP
5. Glukoneogenez için mitokondride bulunan okzaloasetatın karbonları sitoplazmaya hangi formda taşınır... Malat
6. Glukoneogenez hangi organellerde gerçekleşir... Mitokondri, Sitoplazma ve Endoplazmik retikulum

GLİKOJEN METABOLİZMASI

1. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin eksikliği, bilinen glikojen depo hastalıklarından birine neden olmaz? (Eylül-2006)

A) Glukoz-6-fosfataz
B) Asit maltaz (alfa -1,4-glikozidaz)
C) Amilo-1,6-glikozidaz
D) (1,4 → 1,6) transglikozilaz
E) Beta-1,4-glikozidaz

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, insanda beta-1,4-glikozidaz enziminin bulunmadığının ve sellüloz yıkımının gerçekleşmediğinin bilinmesidir.

- **Beta-1,4-glikozit bağı selülozda bulunur.** Bitkilerde, hücre duvarında bulunan yapısal bir polisakkarittir. **İnsanlarda beta-1,4- endoglikozidaz enzimi olmadığı için selüloz** sindirilemez.

Tip I (Von Gierke Hastalığı):

- ✓ **Glukoz-6-fosfataz** eksiktir.
- ✓ Karaciğer, böbrek ve bağırsaklar en çok etkilenen dokulardır.
- ✓ Glikojenoliz ile karaciğerden yeterince glukoz sağlanamadığı için ciddi şekilde **açlık hipoglisemisi** görülür.
- ✓ **Yağlı karaciğer, hepatomegali** söz konusudur. Von Gierke de kesinlikle **splenomegali olmaz.**
- ✓ **Hiperlaktik asidemi, hiperürisemi, hiperlipidemi** görülür.
- ✓ Glikojenin yapısı normaldir ancak yıkılamadığı için glikojen depolanması artmıştır.
- ✓ Bu hastalarda **taş bebek yüzü** görünümü vardır.

Tip II (Pompe Hastalığı):

- ✓ **Lizozomal** bir enzim olan **α-1,4-glikozidaz (asit maltaz)** eksiktir.
- ✓ **Sitozoldeki vakuollerde** aşırı miktarda **glikojen birikmesi** ile karakterize son derece önemli bir hastalıktır.
- ✓ Kalp, karaciğer ve kaslar etkilenmektedir.
- ✓ Glikojen yapısının normal olduğu bu hastalıkta **kan glukoz** düzeyi **normaldir.**
- ✓ Ciddi şekilde **kardiyomegalisi** olan hastalar erken çocukluk döneminde kaybedilirler.

Tip III (Forbes (Cori) Hastalığı):

- ✓ **Dal yıkıcı enzim (amilo-1,6-glikozidaz)** eksiktir
- ✓ Karaciğer, kas, kalp ve lökositler etkilenmiştir.
- ✓ Hepatomegali, değişik kas tutulmaları ve **açlık hipoglisemisi** ile karakterizedir.
- ✓ Biriken **glikojen anormal** yapıdadır.

Tip IV (Anderson Hastalığı):

- ✓ **Dal yapıcı enzim (glikozil α-4:6-transferaz** veya diğer adı ile **alfa 1,4 → 1, 6 transglikozilaz)** eksiktir.
- ✓ Birçok dokuda hasar olan bir formdur.
- ✓ Jüvenil tipinde ilerleyen **siroz** ve **miyopati;** geç başlayan tipinde ise **kalp yetmezliği** görülmektedir.
- ✓ Biriken **glikojen anormal** yapıdadır.

Tip V (Mc Ardle Hastalığı):

- ✓ **Kas fosforilazı** eksiktir.
- ✓ İskelet kaslarında aşırı derecede glikojen depolanması ve **egzersize** karşı belirgin şekilde **azalmış tolerans** ile karakteristiktir.
- ✓ Bu hastalarda yaşamın ileri dönemlerinde **miyoglobinüri** gözlenmektedir.
- ✓ **Prognoz** genellikle oldukça **iyidir.**

Tip VI (Hers Hastalığı):

- ✓ **Karaciğer fosforilazı** etkilenmiştir.
- ✓ **Asemptomatik hipoglisemi** ve **hepatomegali** ile karakterizedir.

Tip VII (Tauri Hastalığı):

- ✓ **Fosfofruktokinaz** etkilenmiştir.

- ✓ İskelet kasları ve **eritrositler** etkilenmiştir.
- ✓ **Hemoliz** ve egzersize karşı tolerans azalması görülmektedir.

Tip VIII:

- ✓ **İnaktif karaciğer fosforilaz enzimi** ile karakterizedir.
- ✓ **Santral sinir siteminde glikojen birikimi** görülen tek glikojen depo hastalığıdır.

2. Aşağıdaki glikojen depo hastalıklarından hangisinde α 1-6 glikozidaz eksikliği ve anormal yapıda glikojen birikimi vardır? (Nisan-2014 Orijinal)

A) Mc Ardle
B) von Gierke
C) Cori
D) Pompe
E) Tarui

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Cori hastalığında, karaciğer ve kasta dallı glikojen (limit dekstrinler) (anormal yapılı glikojen) miktarında artma görülür. Buna göre aşağıdaki enzimlerden hangisi eksiktir?** (Eylül-1987, Nisan-1991, Nisan-1994, Nisan -2014 BENZERİ)
>
> A) Alfa-1, 4-glikozidaz
> B) Glikojen fosforilaz
> C) Amilo-1, 6-glikozidaz
> D) Kas fosforilaz
> E) Dallandırıcı enzim
>
> ***Doğru cevap: C***

Glikojen depo hastalıkları tıpta uzmanlık sınavında sıkça sorulan bir soru başlığıdır. 2 ve 3. soruların amacı, Cori hastalığında eksik olan enzimin bilinmesidir.

Tip III (Forbes - Cori Hastalığı):

- ✓ **Dal yıkıcı enzim (amilo-1,6-glikozidaz)** eksiktir
- ✓ Karaciğer, kas, kalp ve lökositler etkilenmiştir.
- ✓ Hepatomegali, değişik kas tutulmaları ve **açlık hipoglisemisi** ile karakterizedir.
- ✓ Biriken **glikojen anormal** yapıdadır.

1. sorunun açıklamasına bakınız...

3. Dört yaşında bir çocuk hipoglisemi, hepatomegali, taş bebek yüzü görünümü kliniği ile başvuran bir hastada aşağıdakilerden hangisi ön planda düşünülmelidir? (Nisan-1991)

A) Von Gierke
B) Gaucher
C) Tay Sachs
D) Pompe
E) San Flippo

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, glikojen depo hastalıklarından biri olan von Gierke ait temel klinik bulguların bilinmesidir.

Tip I (Von Gierke Hastalığı):

- ✓ **Glukoz-6-fosfataz** eksiktir.
- ✓ Karaciğer, böbrek ve bağırsaklar en çok etkilenen dokulardır.
- ✓ Glikojenoliz ile karaciğerden yeterince glukoz sağlanamadığı için ciddi şekilde **açlık hipoglisemisi** görülür.
- ✓ **Yağlı karaciğer, hepatomegali** söz konusudur. Von Gierke de kesinlikle **splenomegali olmaz.**
- ✓ **Hiperlaktik asidemi, hiperürisemi, hiperlipidemi** görülür.
- ✓ Glikojenin yapısı normaldir ancak yıkılamadığı için glikojen depolanması artmıştır.
- ✓ Bu hastalarda **taş bebek yüzü** görünümü vardır.

1. sorunun açıklamasına bakınız...

4. Von Gierke hastalığında aşağıdaki enzimlerden hangisi eksiktir? (Nisan-1992)

A) Dal yıkıcı enzim
B) Sfingomyelinaz
C) Kas fosforilaz
D) Glukoz-6-fosfataz
E) Glukoz-1, 6-bifosfataz

Doğru cevap: D

Soruda, glikojen depo hastalığı olan von Gierke hastalığı'nda eksik olan enzimin bilinmesi amaçlanmaktadır.

Tip I (Von Gierke Hastalığı):

- ✓ **Glukoz-6-fosfataz** eksiktir.
- ✓ Karaciğer, böbrek ve bağırsaklar en çok etkilenen dokulardır.
- ✓ Glikojenoliz ile karaciğerden yeterince glukoz sağlanamadığı için ciddi şekilde **açlık hipoglisemisi** görülür.
- ✓ **Yağlı karaciğer, hepatomegali** söz konusudur. Von Gierke'de kesinlikle **splenomegali olmaz.**
- ✓ **Hiperlaktik asidemi, hiperürisemi, hiperlipidemi** görülür.
- ✓ Glikojenin yapısı normaldir ancak yıkılamadığı için glikojen depolanması artmıştır.
- ✓ Bu hastalarda **taş bebek yüzü** görünümü vardır.

1. sorunun açıklamasına bakınız...

5. Glukoz-6-fosfataz enzim eksikliğinin olduğu von Gierke hastalığında aşağıdaki klinik bulgulardan hangisine rastlanmaz? (Ağustos-2017 Orijinal)

A) Karaciğerde glikojen birikimi
B) Hiperlipidemi
C) Hipoglisemi
D) Laktik asidemi
E) Hipoürisemi

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Hiperürisemi, laktik asidemi, hiperlipidemi, açlık hipoglisemisi görülen ve glukoz-6-fosfataz enzim eksikliğinin olduğu glikojen depo hastalığı aşağıdakilerden hangisidir?** (Ağustos 2017 BENZERİ)
>
> A) Anderson
> B) Pompe
> C) Cori
> D) Tarui
> E) von Gierke
>
> ***Doğru cevap: E***

Bu soru mutlak anlamda çıkması beklenen bir soruydu. Bu soruda amaç, von Gierke hastalığında klinik bulguların herbirinin bilinmesi isteniyor gibi görünse de aslında asıl amaç bu hastalıkta hiperürisemi olduğunun bilinmesidir.

Tip I: von Gierke Hastalığı

- ✓ **Glukoz-6-fosfataz** eksikliği söz konusudur.
- ✓ Karaciğer, böbrek ve bağırsaklar en çok etkilenen dokulardır.
- ✓ Glikojenoliz ile karaciğerden yeterince glukoz sağlanamadığı için ciddi şekilde **açlık hipoglisemisi** görülür.
- ✓ Metabolik yakıt olarak yağların mobilize olması ile **hiperlipidemi** görülür.
- ✓ Plazmada artan lipitler çoğunlukla serbest yağ asitleridir.
- ✓ Karaciğerde yağlanma ve **hepatomegali** söz konusudur.
- ✓ von Gierke'de kesinlikle **splenomegali olmaz.**
- ✓ Karaciğer laktik asitten glukoz yapamadığı için **hiperlaktik asidemi** görülür.
- ✓ Heksoz monofosfat yolunun hiperaktivitesi ile birlikte pentoz fosfatların artışı sonucu gut artriti ile birlikte **hiperürisemi** eşlik eder.
- ✓ Yağların aşırı mobilizasyonu keton cisimlerinin yapımını arttırır.
- ✓ Ayrıca laktik asit artışına bağlı olarak **metabolik asidoz** meydana gelebilir.
- ✓ Biriken glikojen normal yapıdadır.

1. sorunun açıklamasına bakınız...

6. Büyüme geriliği, hepatomegali, hipoglisemi, laktik asidoz, hiperürisemi ve hiperlipidemi olan bir çocukta ne düşünülebilir? (Nisan-1996)

A) Glikojen depo hastalığı
B) Hurler sendromu
C) Hunter sendromu
D) Hiperinsülinizm
E) Mukopolisakkaridoz Tip I

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, glikojen depo hastalıklarına ait temel klinik bulguların bilinmesidir.

- **Büyüme geriliği, hepatomegali, hipoglisemi, laktik asidoz, hiperürisemi** ve **hiperlipidemi** glikojen depo hastalığı Von Gierke için tipik bulgulardır. Ayrıca kanamaya eğilim vardır. Hastaların karnı masif hepatomegali nedeniyle belirgindir. Hastalarda yanakların belirgin olması anormal yağ depolanmasıyla ilgilidir. Karaciğer büyüklüğü de glikojen depolanmasından çok yağ infiltrasyonuna bağlıdır.

7. Asetil-KoA aşağıdakilerden hangisinin ön bileşiği değildir? (Nisan-1998)

A) Kolesterol
B) Progesteron
C) Asetoasetik asit
D) Palmitik asit
E) Glikojen

Doğru cevap: E

Soruda, asetil-koA'dan köken alan moleküllerin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Asetil-KoA;
  - **Yağ asit** sentezinde
  - **Keton** sentezinde
  - **Kolesterol** sentezinde öncü maddedir. Dolayısı ile kolesterolden sentezlenen progesteronda da öncü maddedir.
- **Glikojen** dallı zincirli bir homopolisakkarit olup, sadece glukoz molekülerinden meydana gelen bir **glukoz polimeridir.**

8. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin kalıtsal eksikliğinde glikojen normal yapıya sahip değildir? (Nisan-2008)

A) Glikojen fosforilaz
B) Glukoz-6-fosfataz
C) α-1,4-glikozidaz
D) 1,4→1,6 transglikozilaz
E) Fosfofruktokinaz

Doğru cevap: D

Soruda, glikojen depo hastalıklarında eksik olan enzim ve temel klinik bulguların bilinmesi istenmektedir. Glikojen depo hastalıklarından Tip 3 ve 4'de biriken glikojen anormal yapılıdır.

Tip III (Forbes (Cori) Hastalığı):

- ✓ **Dal yıkıcı enzim (amilo -1,6- glikozidaz)** eksiktir
- ✓ Karaciğer, kas, kalp ve lökositler etkilenmiştir.
- ✓ Hepatomegali, değişik kas tutulmaları ve **açlık hipoglisemisi** ile karakterizedir.
- ✓ Biriken **glikojen anormal** yapıdadır.

Tip IV (Anderson Hastalığı):

- ✓ **Dal yapıcı enzim (glikozil α-4:6 transferaz** veya diğer adı ile **alfa 1,4 → 1, 6 transglikozilaz)** eksiktir.
- ✓ Birçok dokuda hasar olan bir formdur.
- ✓ Jüvenil tipinde ilerleyen **siroz** ve **miyopati;** geç başlayan tipinde ise **kalp yetmezliği** görülmektedir.
- ✓ Biriken **glikojen anormal** yapıdadır.

1. sorunun açıklamasına bakınız...

9. Hipoglisemiye giren bir kişide aşağıdakilerden hangisi görülmez? (Nisan-2010)

A) Adenilat siklaz inhibisyonu
B) Glukagon salınımında artma
C) Glikojen sentaz inaktivasyonu
D) Glikojen fosforilaz aktivasyonu
E) Protein kinaz aktivasyonu

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, açlık esnasında glukagon hakimiyetinde gerçekleşen adenilat siklaz sistemi ve glikojen üzerindeki etkinliğinin bilinmesidir.

- **Kan glukozu azaldığında;**
  - ✓ Pankreastan **glukagon** salınımı uyarılır.
  - ✓ Hücre membranlarında bulunan ve ATP'yi cAMP'ye çeviren **adenilat siklaz** enzimi aktive olur.
  - ✓ Oluşan **cAMP protein kinazı aktive eder.**
  - ✓ **Glikojen sentaz** fosforillenerek **inaktive** olurken, **glikojen fosforilaz** ise fosforillenerek **aktive** olur.

10. Glikojenin yıkılmasını sağlayan enzimlerden biri olan glikojen fosforilazın ürünü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2013)

A) Glukoz-1-fosfat
B) Glukoz-1,6-bifosfat
C) Glukoz-2,6-bifosfat
D) Glukoz-4-fosfat
E) Glukoz-6-fosfat

Doğru cevap: A

Soruda, glikojen metabolizmasında görev alan, aynı zamanda düzenleyici enzim olan glikojen fosforilaz etkisi ile glikojenolizde açığa çıkan ürünün bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Glikojenin **karaciğerde** ve **kaslarda glikojen fosforilaz** ile **α-1,4 bağlarının yıkılması** ile **glukoz-1-fosfat** elde edilir (Tablo ve şekil). Ayrıca her **α-1,6 bağının kopması** ile bir adet **serbest glukoz** molekülü salınmaktadır.
- **Glikojen fosforilaz** (koenzimi **piridoksal fosfat**), indirgenmemiş uçtaki glikozil kalıntılarını α-1,4 glikozit bağlarını yıkarak ayırır. Glikojen fosforilaz ile katalize olan basamak glikojenolizde **düzenleyici** basamaktır. **Glikojen fosforilaz** tarafından açığa çıkarılan **glukoz-1-P** önce fosfoglukomutaz tarafından **glukoz-6-fosfata** çevrilir. Daha sonra da glukoz-6-P, glukoz-6- fosfataz ile **serbest glukoza** çevrilir.
- Bir fosfotransferaz olan **glikojen fosforilaz** indirgenmemiş uçlarından dallanma noktasına **4 glikozit kalıntısı kalıncaya kadar yıkar**. Bu yapıya **"limit dekstrin"** denir. Glikojen fosforilaz bunu yıkamaz.
- **Dallar** iki enzimatik aktivite ile uzaklaştırılır. Önce **glikozil (4,4) transferaz** enzimi, alfa- 1,4 glikozil kalıntısından üçünü başka bir indirgenmemiş uca ekler. Böylece bir alfa-1,4 bağı yıkılmışken bir diğeri yapılmış olur. Kalan tek glikozil kalıntısının α-1,6 bağı, **amilo α-1,6-glikozidaz** enzimiyle hidrolize edilerek yıkılır ve serbest glukoz açığa çıkar.
- Bundan sonra glikojen fosforilaz, 4 kalıntı kalıncaya kadar yıkıma devam eder. Glikozil-4,4- transferaz ve amilo α- 1,6- glikozidazın ikisi birlikte, **"debranching enzimi"** oluşturur.

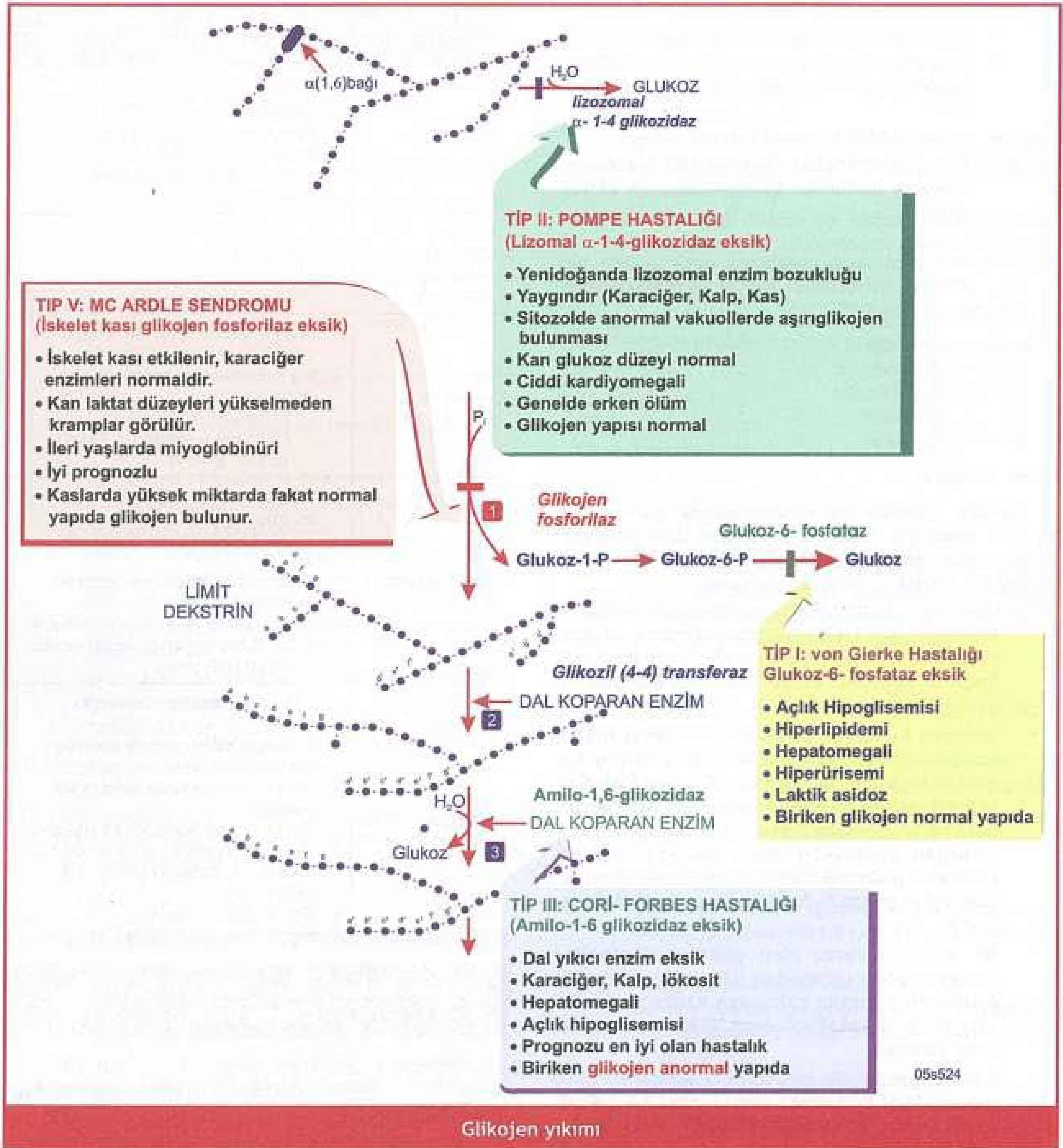
"Glikojen yıkımı" başlıklı şekile bakınız.

Glikojen Sentez ve Yıkımı İçin Bazı Önemli Bilgiler

Glikojen sentezinde görevli enzimler	• α-1,4 bağlarını yapan enzim; Glikojen sentaz • Dallandırıcı (Branching) enzim; Amilo (α-1,4--->α-1,6) transglikozilaz (glikozil α-4:6-transferaz)
Sentezde ilk glukozun bağlandığı amino asit	• Tirozin
Glikojen yıkımında görevli enzimler	• α-1,4 bağlarını kopartan enzim; Glikojen fosforilaz • Dal Kopartan (Debranching) enzimler; - Glikozil (4,4) transferaz - Amilo α-1,6-glikozidaz (ürünü serbest glukoz)
Glikojen sentaz	• Glikojen sentezinde düzenleyici enzimdir. • İnsülin hakimiyetinde defosforile aktiftir. • Glukagon hakimiyetinde fosforile inaktiftir. • Tokluk sonrası hücre içinde glukoz-6-fosfat düzeyinin artışı ile aktive olur. • Substratı UDP-glukoz
Glikojen fosforilaz	• Glikojen yıkımında düzenleyici enzimdir. • Glukagon hakimiyetinde fosforile aktiftir. • İnsülin hakimiyetinde defosforile inaktiftir. • Tokluk sonrası hücre içinde glukoz-6-fosfat düzeyinin artışı ile inhibe olur. • Kalsiyum kas dokuda glikojenolizi aktive eder. • Ürünü glukoz-1-fosfat

Glikojen Metabolizması İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Glikojen yokluğunda "glikogenin" adlı proteinde, glukoz alıcısı olarak davranan aminoasit... Tirozin
2. Hem Glikojenolizi hem TCA döngüsünü hızlandıran element... Kalsiyum
3. Hangisi von Gierke' de görülmez... Hepatosplenomegali (bu hastalıkta sadece hepatomegali vardır kesinlikle splenomegali görülmez!!!)
4. Glikojen sentezinde substrat olarak kullanılan madde hangisidir... UDP-glukoz
5. Glikojen sentezinde kullanılan nükleotitler hangisidir... UTP ve ATP



Glikojen yıkımı

6. **Glikojen yıkımında amilo alfa-1,6-glikozidazın ürünü hangisidir...** Serbest glukoz

7. **Hemolizle seyreden glikojen depo hastalığı hangisidir...** Tarui hastalığı

8. **Santral sinir sisteminde glikojen depolanması görülen glikojen depo hastalığı hangisidir...** Tip VIII

PENTOZ FOSFAT YOLU

1. **Pentoz fosfat yolu ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?** (Nisan-2013)

   A) ATP kullanılan bir yoldur.
   B) Eritrosit membran bütünlüğü için önemlidir.
   C) Glutatyon redüktaz enzimi için kofaktör sağlar.
   D) Nükleotitler için riboz kaynağıdır.
   E) Lipit sentezi için gereklidir.

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, pentoz fosfat yolunun temel görevlerinin bilinmesidir.

- **Pentoz fosfat yoluna** aynı zamanda, **fosfoglukonolakton** veya **heksoz monofosfat yolu** da denir. Bu yol **sitozolde** gerçekleşir ve döngüde direkt olarak hiç **ATP tüketilmez** ve **üretilmez.** Bu yolun üç amacı vardır:
  1- Biyokimyasal reaksiyonlarda redüktan olarak görev yapan **NADPH**'ın hücredeki **ihtiyacını karşılar.**
  2- Nükleotit sentezi için gerekli olan **riboz fosfatlar** üretilir.
  3- **Üç** ila **yedi karbonlu şekerlerin** birbirine **dönüşümünü** ve **glikolize** bağlantısını sağlar.
    - ✓ Glikolizle bağlantı **nonoksidatif yol** ile ve **giseraldehit-3-fosfat** ve **fruktoz-6-fosfat** üzerinden sağlanır.
- **Döngü iki bölümden oluşur;**
  - ✓ Birinci bölüm oksidatif kısımdır ve burada hücrenin en önemli redüktanı olan **NADPH** sentezlenir.
  - ✓ İkinci bölüm nonoksidatif kısımdır buradada üç, dört, beş ve yedi karbonlu **şekerlerin** birbirine **dönüşümü** ve nükleotit sentezi için gerekli olan **riboz-5-fosfatın** sentezi sağlanır.
- **NADPH'ın kullanıldığı başlıca reaksiyonlar dört tanedir.**

1. İndirgeyici biyosentez reaksiyonları:

- ✓ **NADPH,** NADH gibi yüksek enerjili bir molekül olarak kabul edilir, ancak bu molekülün elektronları NADH da olduğu gibi oksijene iletilmekten (ETZ) çok **indirgeyici biyosentezde** kullanılmaktadır.
- ✓ Örneğin; NADPH yağ asiti ve steroit biyosentezinde elektron kaynağı olarak kullanılır.

2. Hidrojen peroksidin indirgenmesi:

- ✓ H_2O_2, moleküler oksijenin indirgenmesi, ilaçlar ve çevresel toksinlerle reaksiyonlar neticesinde sürekli olarak meydana gelen bir reaktif oksijen ürünüdür.
- ✓ Reaktif oksijen ürünleri reperfüzyon hasarı, kanser, inflamatuar hastalıklar ve yaşlanma gibi birçok proçesden sorumludur.
- ✓ Hücrede bunlara karşı bazı antioksidan mekanizmalar mevcuttur. Birçok hücrede bulunan ve bir tripeptit olan (γ-glutamil-sisteinil-glisin) redükte glutatyon, H_2O_2'i kimyasal olarak detoksifiye edebilmektedir. Bu reaksiyonu glutatyon peroksidaz düzenlemektedir.
- ✓ Ancak bu reaksiyonda okside olarak koruyucu özelliklerini yitiren redükte glutatyonun yerine konması gerekir. Hücrelerimiz, indirgeyici elektron kaynağı olarak NADPH'ı kullanan glutatyon redüktazın katalizlediği bir reaksiyon ile tekrardan redükte glutatyonu sentezler. Böylece NADPH, H_2O_2'in indirgenmesinde elektron kaynağı olarak rol alır ve antioksidan savunmaya katkıda bulunur.

3. Sitokrom P-450:

- ✓ **Karaciğer mikrozomal sitokrom P-450 mono-oksijenaz** sistemi için NADPH varlığı kritiktir. Bu enzim **steroitler, alkoller** ve bazı **ilaçlar** gibi aromatik ve alifatik bileşiklerin suda çözünebilir şekillerine dönüştürür. Böylece bu maddeler böbrek yoluyla atılabilir hale gelir.

4. Lökositler ile fagositoz:

- ✓ Fagositoz özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda önemli bir savunma mekanizmasıdır.
- ✓ Akut inflamasyona ilk yanıtı nötrofiller vermektedir. İmmun bir uyarı, kemotaktik faktörler veya fagosite edilebilir partiküllerle nötrofilleri aktive ederek **membrana bağlı NADPH oksidaz** enzim sistemini uyarmaktadır.
- ✓ Bu enzim sisteminin uyarılması sonucunda **süperoksit radikali** meydana gelmektedir. Bu esnada O_2 **tüketiminde aşırı bir artış** görüldüğü için bu olaya **"Respiratuar Burst"** denilmektedir.
- ✓ Bu olaylar esnasında **NADPH'ın fazla miktarda tüketilmesi** nedeni ile büyük oranda NADPH'a ihtiyaç vardır. **NADPH'ın sağlandığı** metabolik yol **"pentoz fosfat yoludur"**. **NADPH oksidaz,** alt birimlerinde sitokrom ile flavin koenzim gruplarını taşıyan bir enzim kompleksidir. Bu enzimin doğuştan eksikliğinde fagosite edilen bakteriler yok edilemez. Bunun neticesinde ağır, persistan kronik piyogen enfeksiyonlar ile karekterize bir hastalık olan **kronik granülomatozise** neden olur.
- ✓ Pentoz fosfat yolu eritrosit membran direnci ile doğrudan ilişkisi olan bir yoldur. Bu yolda görev alan **glukoz- 6-fosfat dehidrojenaz eksikliği, hemolitik anemiye en sık sebep** olan enzim defektidir.

"Heksoz - Monofosfat yolu" başlıklı şekile bakınız.

2. Aşağıdakilerden hangisi Heksoz monofosfat şantının fonksiyonlarından biri <u>değildir</u>? (Nisan-2014 Orijinal)

A) Pentozların glikolize girmesi
B) Fagositozda H_2O_2 üretimi için gerekli olan NADPH üretimi
C) Pentozların üretimi
D) Detoksifikasyon için asit şeker oluşumu
E) Sentez reaksiyonları için indirgeyici güç üretimi

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Pentoz fosfat yolu ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?** (Nisan-2014 BENZERİ)
>
> A) Glukuronik asit sentezi gerçekleşir.
> B) Giseraldehit-3-fosfat üzerinden glikolizle bağlantı kurar.
> C) Pentoz şekerlerin üretimini yapmak.
> D) İndirgeyici sentez reaksiyonları için NADPH sentezlemek.
> E) Fagositozda süperoksit üretimi için NADPH sentezlemek.
>
> ***Doğru cevap: A***

Son yıllarda pentoz fosfat yolu biyokimya soruları arasında neredeyse birkaç sınavda bir rutin sorulan bir konu olmuştur. Bu soruda, pentoz fosfat yolu ile ilgili olarak çok temel bilgilerin bilinmesi istenmektedir.

Oksidatif basamaklar

Glukoz 6-fosfat → (NADP⁺ → NADPH+ H⁺; Glukoz-6-P dehidrojenaz; HIZ KISITLAYICI BASAMAK) → 6-fosfoglukonolakton → (H_2O; Laktonaz) → 6-fosfoglukonolat → (NADP⁺ → NADPH+ H⁺; CO_2; 6-fosfoglukonolat dehidrojenaz) → Ribüloz-5-P

Heksoz Monofosfat Yolu

Nonoksidatif basamaklar

Ribuloz fosfat epimeraz; Riboz 5-fosfat isomeraz

ksilüloz 5-fosfat; Riboz 5-fosfat

Transketolaz, Mg[+2] (tiamin PP)

Fruktoz 6-fosfat; Eritroz 4-fosfat; Gliseraldehit-3-P; Fruktoz 6-fosfat

Transaldolaz

Sedoheptuloz 7-fosfat; Gliseraldehit-3-P

Mg[+2] (thiamine PP) Transketolaz

05s898



Heksoz - Monofosfat yolu

- **Pentoz fosfat yolu glukuronik asit gibi asidik şekerler oluşmamaktadır. Asidik şekerlerin oluştuğu yol, glukuronik asit yoludur.**

1. sorunun açıklamasına bakınız...

3. Pentoz fosfat yolu reaksiyonlarında aşağıdaki koenzimlerden hangisine gereksinim vardır? (Nisan-2016 Orijinal)

A) Piridoksal fosfat B) Tiyamin pirofosfat
C) Biyotin D) Metilkobalamin
E) Flavin mononükleotit

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Pentoz fosfat yolunda rol alan kofaktörler hangi seçenekte doğru olarak verilmiştir?** (Eylül-1996, Nisan-2016 BENZERİ)
>
> A) Niasin, Riboflavin
> B) Tiyamin, Riboflavin
> C) Tiyamin, Niasin
> D) Riboflavin, Pantotenik asit
> E) Piridoksal fosfat, Askorbik asit
>
> *Doğru cevap: C*

Pentoz fosfat yolunda görevli olan koenzimler (NADP veya niasin ve tiyamin) sorgulanması beklenen noktalardı. Eylül-1998'de oksidatif bölümün koenzimi olan NADP sorulmuştu. 3. soruda, pentoz fosfat yolunun koenzimlerinin bilinmesi istenmektedir.

- **Pentoz fosfat yolu, fosfoglukonolakton yolu** da denilen **heksoz monofosfat** yolunun üç amacı vardır:
  1- Biyokimyasal reaksiyonlarda redüktan olarak görev yapan **NADPH**'ın hücredeki ihtiyacını karşılar.
  2- Nükleotit sentezi için gerekli olan **riboz fosfatlar** üretilir.
  3- **Üç** ile **yedi karbonlu şekerlerin** birbirine **dönüşümünü** ve glikolize bağlantısını sağlar.
- **Pentoz fosfat yolu;**
  ✓ **Birkaç irreversibl (oksidatif reaksiyon)** ve bunu takip eden **bir seri reversibl (nonoksidatif)** reaksiyonlardan oluşur.
  ✓ Döngüde direkt olarak hiç **ATP tüketilmez** ve **üretilmez.**
  ✓ **Oksidatif bölümünde**, okside olan her glukoz-6-fosfat molekülü için **ribuloz-5-fosfat, CO_2** ve **NADPH'ın** oluştuğu basamaklar mevcuttur. **Glukoz -6-fosfat dehidrojenaz**, glukoz-6-fosfatı irreversibl bir reaksiyonla 6- fosfoglukonolaktona okside eder ve bu reaksiyonda **koenzim** olarak **NADP⁺** kullanılır, reaksiyon esnasında NADPH sentezlenir.
  ✓ **Üç** ile **yedi karbonlu şekerlerin birbirine dönüşümünü** sağlayan, **nonoksidatif** yolda, gerekli olan tek **koenzim,** transketolaz reaksiyonundaki **tiyamin pirofosfattır**.

- N^{10} formil tetrahidrofolat, pürin sentezinde karbon kaynağıdır. Ayrıca, askorbik asit, kobalamin ve FAD'nin heksoz monofosfat yolunda koenzim fonksiyonu yoktur.

4. Aşağıdakilerden hangisinin düzeyinin artması pentoz fosfat yolunu baskılar? (Eylül-2014 Orijinal)

A) NADPH
B) FAD^+
C) NADH
D) $FADH^2$
E) $NADP^+$

Doğru cevap: A

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Glukoz-6-fosfat, sitozoldeki NADPH düzeyi azaldığında aşağıdaki metabolik yollardan hangisine girer?** (Eylül- 2012, Eylül-2014 BENZERİ)
>
> A) Glikoliz
> B) Glukuronik asit yolu
> C) Pentoz fosfat yolu
> D) Krebs döngüsü
> E) Üronik asit yolu
>
> ***Doğru cevap: C***

Sorunun amacı, NADPH'ın pentoz fosfat yolunda üretildiğinin ve bu yolun kontrol enzimi olan glukoz-6-fosfat dehidrojenazın NADPH azalması ile aktive olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

- **Pentoz fosfat yolu, fosfoglukonolakton yolu**da denilen heksoz monofosfat yolunun üç amacı vardır:
  1- Biyokimyasal reaksiyonlarda redüktan olarak görev yapan **NADPH**'ın hücredeki ihtiyacını karşılar.
  2- Nükleotit sentezi için gerekli olan **riboz-5-fosfat**lar üretilir.
  3- **Üç** ila **yedi karbonlu** şekerlerin birbirine dönüşümünü ve **glikolize bağlantısını sağlar.**
- **Pentoz fosfat yolu;**
  - ✓ **Birkaç irreversibl oksidatif reaksiyon** ve bunu bir seri reversibl şeker-fosfat dönüşümüleri izler.
  - ✓ Döngüde direkt olarak hiç **ATP tüketilmez** ve **üretilmez.**
  - ✓ Glukoz-6-fosfatın 1. karbonu CO_2 olarak salınır ve yolun oksidatif bölümüne giren glukoz-6-fosfatlardan **NADPH** oluşur.
  - ✓ Bu yol **sitozolde** gerçekleşir ve biyokimyasal reaksiyonlarda **redüktan** olarak görev yapan **NADPH'ın** hücredeki **ihtiyacını karşılar**.
  - ✓ Bu yolda ayrıca **nükleotit sentezi için** gerekli olan **riboz fosfatlar** üretilir ve diyetle alınan beş karbonlu ribozların metabolik kullanımını sağlanır.
  - ✓ Primer olarak **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** basamağı ile düzenlenir ve **NADPH**, enzimin **potent kompetetif inhibitörü**dür.
  - ✓ **NADPH ihtiyacı** arttıkça **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** enziminin **hızı artmakta**dır. Ayrıca enerjiden zengin durumda artan insülinin etkisi ile yağ asit sentezi, kolesterol sentezi gibi indirgeyici biyosentez sentez reaksiyonları hızlanmaktadır. Dolayısı ile **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzimini aktive** eden **en önemli** iki faktör **NADP+** fazlalığı (NADPH ihtiyacı olduğunu gösterir) ve **insülin**dir.
  - ✓ NADPH üretiminde glikoliz, glukuronik asit yolu, Krebs (TCA) döngüsü ve üronik asit yolu etkili değildir.

5. Nükleik asit sentezi için gerekli olan riboz-5-fosfat hangi metabolik yolla elde edilir? (Eylül-2013 Orijinal)

A) Üronik asit
B) Fosfoglukonat
C) Glikoneogenez
D) Glikoliz
E) Glikojenez

Doğru cevap: B

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Pürin nükleotitlerinin biyosentezi için gerekli olan riboz-5-fosfat aşağıdaki metabolik yollardan hangisinde sentezlenir?** (Nisan-2003, Eylül-2013 BENZERİ)
>
> A) Pentoz fosfat yolu
> B) Krebs döngüsü
> C) Üre döngüsü
> D) Glikolitik yol
> E) Yağ asitlerinin beta-oksidasyonu
>
> ***Doğru cevap: A***

Sorunun amacı; pentoz fosfat yolunun (fosfoglukonolakton yolu) temel amaçlarından biri olan ve nükleotit sentezinde gerekli olan riboz-5-fosfatın başlıca kaynağı olduğunun bilinmesidir.

- **Pentoz fosfat yolu, fosfoglukonolakton yolu** da denilen heksoz monofosfat yolunun üç amacı vardır:
  1- Biyokimyasal reaksiyonlarda redüktan olarak görev yapan **NADPH**'ın hücredeki ihtiyacını karşılar.
  2- Nükleotit sentezi için gerekli olan **riboz fosfatlar** üretilir.
  3- **Üç** ila **yedi karbonlu şekerlerin** birbirine **dönüşümünü** ve **glikolize bağlantısını** sağlar.
- Krebs döngüsü, üre döngüsü, glikoliz ve yağ asitlerinin beta-oksidasyon reaksiyonlarında riboz-5-fosfat sentezi gerçekleşmez

1. sorunun açıklamasına bakınız...

6. Aşağıdaki metabolik yolların hangisinde üç ila yedi karbonlu şekerler metabolize edilir? (Nisan-2002)

A) Glikoliz
B) Trikarboksilik asit döngüsü
C) Glukoz-alanin döngüsü
D) Cori döngüsü
E) Pentoz fosfat yolu

Doğru cevap: E

Soruda, pentoz fosfat yolunu diğer metabolik yollardan ayıran önemli bir farkının bilinmesi amaçlanmaktadır.

Karbonhidratlar

- Pentoz fosfat yolunun nonoksidatif basamaklarında yer alan **transaldolaz** ve **transketolaz** enzimleri, **üç** ila **yedi karbonlu şekerleri metabolize** edip glikolize girebilen ürünlere çevirir.

1. sorunun açıklamasına bakınız...

7. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz, aşağıdaki metabolik yollardan hangisinin ilk enzimidir? (Eylül-2016 Orijinal)

A) Glikoliz
B) Glikojenez
C) Sitrik asit döngüsü
D) Glukoneogenez
E) Heksoz monofosfat yolu

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz aşağıdakilerden hangisinde yer alır?** (Eylül-2003, Eylül-2016 BENZERİ)
>
> A) Glikoliz
> B) Yağ asitlerinin beta-oksidasyon
> C) Glikojenoliz
> D) Glikojenez
> E) Pentoz fosfat yolu
>
> *Doğru cevap: E*

Soruda NADPH üretiminde önemli bir enzim olan glukoz-6-fosfat dehidrojenazın pentoz fosfat yoluna ait bir enzim olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- **Pentoz fosfat yolu**, primer olarak **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** basamağı ile **düzenlenir. NADPH**, enzimin **potent kompetetif inhibitörüdür**. İnsülin ve $NADP^+$ artışı, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzimini aktive eder.
- Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzimi; glikoliz, glikojenez, glukoneogenez, sitrik asit döngüsü, yağ asitlerinin beta-oksidasyonunda rolü yoktur.

1. sorunun açıklamasına bakınız...

8. Aşağıdaki metabolik yollardan hangisinin, eritrosit membran direnci ile doğrudan ilişkisi vardır? (Nisan-1992, Eylül-2001)

A) Glikoliz
B) Pentoz fosfat yolu
C) Lipogenez
D) Sitrik asit döngüsü
E) Glukoneogenez

Doğru cevap: B

Çok önemli bir hücre içi antioksidan olan glutatyonun redükte olarak durmasında NADPH rol alır. NADP'nin de NADPH'a redükte edilmesinde temel rol pentoz fosfat yolundadır.

- **Heksoz monofosfat** veya diğer adı ile **pentoz fosfat yolu,** eritrositlerde oldukça büyük önem taşımaktadır.
  - ✓ Bu şantın bir ürünü olan **NADPH**, glutatyon redüktaz enziminin koenzimidir.
  - ✓ **Redükte glutatyon** ise eritrosit membranını stabilize eden **antioksidan** bir maddedir.
  - ✓ Bu nedenle **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** enzim **eksikliğinde** eritrosit membran direnci düşer ve **hemolitik anemi** meydana gelir.

1. sorunun açıklamasına bakınız...

9. Aşağıdaki metabolik yollardan hangisi glutatyonun antioksidan fonksiyonu için özellikle önemlidir? (Nisan - 2010)

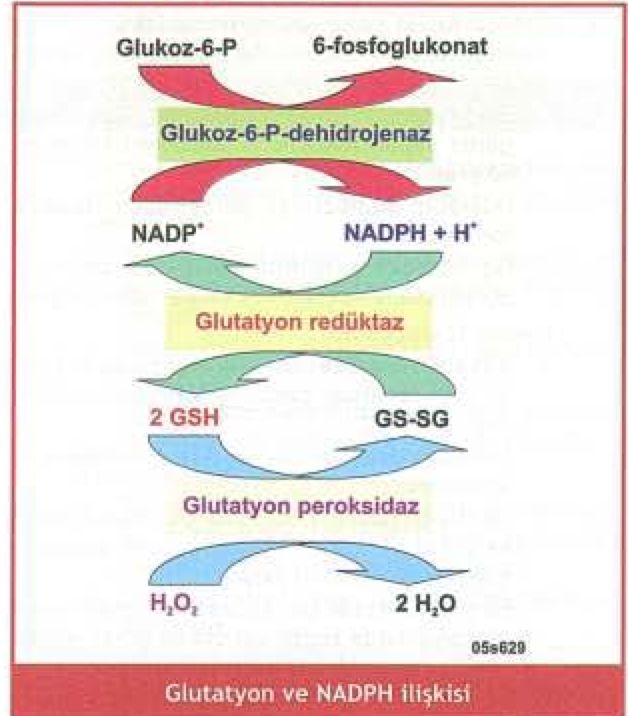
A) Glikoliz
B) Glukoneogenez
C) Pentoz fosfat yolu
D) Krebs döngüsü
E) Yağ asitlerinin oksidasyonu

Doğru cevap: C

Çok önemli bir hücre içi antioksidan olan glutatyonun redükte olarak durmasında NADPH rol alır. NADP'nin de NADPH'a redükte edilmesinde temel rol pentoz fosfat yolundadır.

- **Pentoz fosfat yolu;**
  - ✓ Eritrositler, yağ dokusu, karaciğer, süt salgılayan meme bezleri, adrenal korteks gibi yerlerde bulunur.
  - ✓ Glutatyonun antioksidan etkisi ve indirgeyici biyosentez reaksiyonlar için gerekli olan NADPH'ı üretir.

1. sorunun açıklamasına bakınız...



Glutatyon ve NADPH ilişkisi

10. Aşağıdakilerden hangisi eritrositlerde glutatyonu redükte formda tutmakta en önemlidir? (Eylül-1998)

A) Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz
B) Katalaz
C) Pirüvat karboksilaz
D) Fumaraz
E) İzositrat dehidrojenaz

Doğru cevap: A

Soruda, pentoz fosfat yolunun eritrosit-membranını oksidanlara karşı korumada önemi sorgulanmaktadır.

- Glukoz-6- fosfat dehidrojenaz, hücre içinde oluşan serbest radikallerin ve peroksitlerin detoksifikasyonu için gerekli olan NADPH'ı üretir. Bu enzim birçok hücrede bulunmasına karşın, **NADPH** üretiminin tek yolu **heksoz monofosfat yolu** olan **eritrositlerde** bu enzimin eksikliği en ağır biçimde ortaya çıkar.
- Heksoz monofosfat yolu eritrositlerde oldukça büyük önem taşımaktadır. Bu şantın bir ürünü olan **NADPH**, **glutatyon redüktaz** enziminin **koenzimidir.**
- **Redükte glutatyon** ise eritrosit membranını stabilize eden **antioksidan** bir maddedir. Bu nedenle **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** enzim eksikliğinde eritrosit membran direnci düşer ve **hemolitik anemi** meydana gelir.
- **Diğer dokular** glutatyonu indirgenmiş halde tutabilmek için $NADP^+$ bağımlı malat dehidrojenaz **(malik enzim)** gibi **alternatif NADPH** üretim kaynaklarına sahiptir. Eritrositte nukleus ve ribozom bulunmadığından enzimi tekrar elde edemez, böylece eritrositler enzim eksikliğine karşı özellikle savunmasızdırlar.
- **Katalaz; hidrojen peroksidi suya dönüşümünde görevlidir.** Peroksizom için belirteç bir enzimdir.
- **Pirüvat karboksilaz; pirüvattan okzaloasetat oluşumunda görevlidir.** Glukoneogenezin ilk enzimidir. Koenzimi biyotindir. Asetil-KoA ile allosteric olarak aktive olur.
- **Fumaraz** ve **İzositrat dehidrojenaz; Krebs Döngüsü'nde** görevlidir.

11. Eritrositleri hemolize karşı koruyan enzimlerden hangi ikisinin birlikte yan yana çalışması gerekir? (Nisan- 2001)

A) Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz - Glutatyon peroksidaz
B) Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz - Glutatyon redüktaz
C) Glutatyon redüktaz - Transaldolaz
D) Transketolaz - Katalaz
E) Transketolaz – Transaldolaz

Doğru cevap: B

Soruda, pentoz fosfat yolunun eritrosit membranını oksidanlara karşı korumada öneminin ve bu amaçla görevli enzimlerin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Pentoz fosfat yolunda** glukoz-6-fosfat dehidrojenazla katalizlenen bir tepkimeyle **üretilen NADPH** alyuvar ve hepatosit gibi diğer hücrelerde indirgeyici ekivalanların sağlanmasında kilit rol oynar.
- **NADPH**'ın bir işlevi **okside glutatyonu** (GS-SG), **redükte glutatyona** (GSH) **indirgemek** olup bu tepkime **glutatyon redüktaz** ile kataliz edilir.
- **Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** etkinliğinde **eksiklik** olan kişilerin alyuvarları GS-SG' den GSH üretmeye **yetecek** miktarda **NADPH üretemez.** Bu da daha sonra H_2O_2 ve diğer serbest oksijen radikallerini detoksifiye etme yeteneğini bozar.
- Sonuçta artan serbest radikaller, membranda lipit peroksidasyonu hızlandırır, eritrosit membran direnci düşer ve hemoliz gelişir. Eritrositleri hemolize karşı **glukoz -6- fosfat dehidrojenaz** ve **glutatyon redüktaz** enzimlerinin **birlikte çalışması** gerekir.
- Bu soruda A seçeneği kötü hazırlanmıştır çünkü **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz, NADPH'ın kaynağı** olduğu için mutlaka gerekiyor. Glutatyon peroksidaz da antioksidan olduğu için gerekiyor. Ancak bu soruda **hangi iki enzimin birlikte yan yana çalışması** gerekiyor dediği için **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** ve **glutatyon redüktaz** ikilisini cevaplamak gerekiyor.

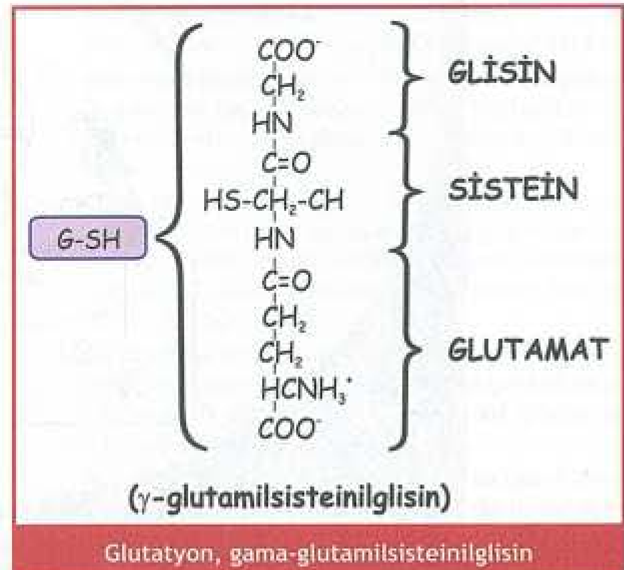
12. Vücutta oluşan oksitleyici türlerle yan zincirleri oksidasyona uğrayan amino asit aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2005)

A) Serin
B) Glutamin
C) Sistein
D) Alanin
E) Valin

Doğru cevap: C

Soruda, redükte glutatyonun yapısı ve bu yapıda sistein amino asidinin antioksidan etkinliğe sahip olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

- Birçok hücrede bulunan **redükte glutatyon (gama-glutamil- sisteinil- glisin);**
  - ✓ H_2O_2'i detoksifiye edilmesinde rol alır.
  - ✓ Glutatyonun antioksidan özelliği, yapısındaki **sistein** amino asitinin **sülfidril grubundan** kaynaklanmaktadır.
- Glutatyon peroksidaz hidrojen peroksiti suya çevirirken redükte glutatyon, okside forma dönüşür. Okside glutatyonda, sistein amino asit yan zincirleri okside hale geçer. Hücre, NADPH'ı kullanan glutatyon redüktaz ile okside glutatyonu tekrar redükte hale çevirir.
- Serin, glutamin, alanin ve valin amino asitlerinde antioksidan özellik bulunmaz.



Glutatyon, gama-glutamilsisteinilglisin

13. Nötrofillerde klorür varlığında H2O2 'in hipokloröz asite dönüşümünde etkili olan enzim hangisidir? (Nisan- 2001, Nisan-2010)

A) Süperoksit dismutaz
B) Katalaz
C) NADPH oksidaz
D) Miyeloperoksidaz
E) Glutatyon peroksidaz

Doğru cevap: D

Soruda, pentoz fosfat yolunun önemli bir ürünü olan NADPH'ın bakterilerin fagosite edilmesindeki rolü ve bu kapsamda görevli enzimlerin bilinmesi istenmektedir.

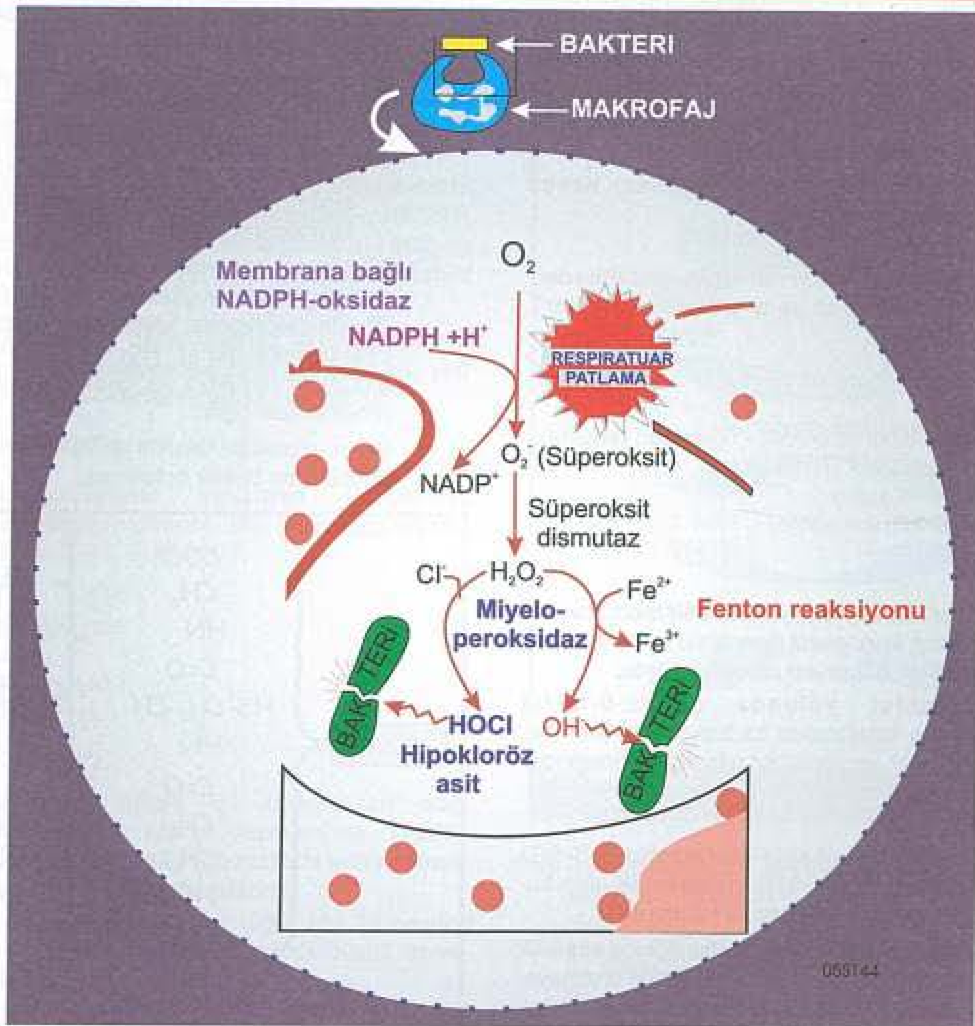
- **Fagositoz** mikroorganizmalar, yabancı partiküller ve hücresel atıkların nötrofil ve makrofajlar (monositler) gibi hücreler tarafından yutulmasıdır. Nötrofiller ve monositler bakterilerin öldürülmesi için hem oksijen bağımlı hem de oksijenden bağımsız mekanizmalar içerirler.
- Oksijen bağımlı mekanizmalar **miyeloperoksidaz** sistemini ve oksijen türevi serbest radikallerin üretimini sağlayan bir başka sistemi içerirler. Nötrofillerde klorür varlığında H_2O_2 'in **hipokloröz asite** dönüşümünde etkili olan enzim miyeloperoksidazdır.
- **Katalaz;** yüksek konsantrasyonda oluşan hidrojen peroksidin detoksifikasyonunu sağlar.
- **Glutatyon peroksidaz;** düşük konsantrasyonda oluşan hidrojen peroksidin detoksifikasyonunu sağlar.
- **NADPH oksidaz;** süperoksit oluşumuna neden olan enzimdir.
- **Süperoksit dismutaz;** süperoksit radikalini dismutasyona uğratarak detoksifiye eden enzimdir.

"NADPH oksidaz ve fagositoz" başlıklı şekile bakınız.

14. NADPH oksidaz enzimi aşağıdaki serbest radikallerden hangisini oluşturur? (Eylül-2014 Orijinal)

A) Süperoksit
B) Peroksit
C) Hidroksil
D) Alkoksil
E) Sülfhidril

Doğru cevap: A



NADPH oksidaz ve fagositoz

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Süperoksit oluşumunda görevli enzim aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-2014 BENZERİ)
>
> A) NADPH oksidaz B) Miyeloperoksidaz
> C) Süperoksit dismutaz D) Katalaz
> E) Ksantin oksidaz
>
> *Doğru cevap: A*

Sorunun amacı, fagosite edilen bakterilerin nötrofillerde yok edilmesi sırasında kritik önemi olan membrana bağlı NADPH oksidaz enzimi etkisi ile süperoksit radikalin oluştuğunun bilinmesidir.

- Fagositoz özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda önemli bir savunma mekanizmasıdır. Akut inflamasyona ilk yanıtı nötrofiller vermektedir. İmmün bir uyarı, kemotaktik faktörler veya fagosite edilebilir partiküllerle nötrofilleri aktive ederek **membrana bağlı NADPH oksidaz** enzim sistemini uyarmaktadır. **Bu enzim sisteminin uyarılması** sonucunda **süperoksit radikali** meydana gelmektedir. Bu esnada **oksijen tüketiminde aşırı bir artış** görüldüğü için bu olaya **"Respiratuar Burst"** denilmektedir. **Süperoksit** radikalinden **fizyolojik pH da** spontan dismutasyonla hidrojen peroksit oluşur. Nötrofiller **hidrojen peroksit** ve **klorür** varlığında **miyeloperoksidaz** enziminin etkisiyle çok güçlü bir oksijen radikali olan hipokloröz asiti ($HOCl^-$) üretebilirler.
- **NADPH oksidaz enzimin** doğuştan **eksikliğinde, fagosite edilen bakteriler** oksijen radikalleri üretilemediği için **yok edilemez**. Bunun neticesinde ağır, tekrarlayan **kronik piyojen infeksiyonlar** ile karakterize bir hastalık olan **kronik granülomatozis** görülür.
- **Peroksit:** Oksijen molekülü ortamdan 2 elektron aldığında peroksit oluşur. $O_2 + 2e^- \rightarrow O2^{-2}$ (peroksit)
- **Alkoksil:** Serbest oksijen radikalleri ile oluşan reaksiyonlarının en önemlisi poliansatüre yağ asit yapısındaki çift bağlarda meydana gelen Lipit peroksidasyondur. Bunun sonucunda oluşan alkoksil daha sonra siklik endoperoksitlere dönüşür ve bunlara oksijen, ısı, hidroliz, katalitik metal iyonlarının vb. etkisiyle Malondialdehit (MDA) ve 4- hidroksinonenal gibi aldehit yıkım ürünleri meydana gelir.
- **Sülfidril:** Sistein ve hidrojen atomlarının birbirlerine kovalan olarak bağlanmasıyla meydana gelir.

Pentoz Fosfat Yolu İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Glutatyon yapısına katılan amino asitler hangileridir...** Glutamat, Sistein, Glisin
2. **Pentoz fosfat yolunu glikolizle bağlantısını yapan moleküller hangileridir...** Fruktoz-6-fosfat ve Gliseraldehit- 3-fosfat
3. **Pentoz fosfat yolunda geri dönüşümsüz basamak hangisidir...** Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz
4. **Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan kişilerde hemolitik krizin en sık nedeni hangisidir...** Enfeksiyonlar

GLİKOZAMİNOGLİKAN VE GLİKOPROTEİN METABOLİZMASI

1. **Glikozidik bağlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?** (Nisan-2016 Orijinal)

   A) Oluşumu bir hidroliz tepkimesidir.
   B) Anomerik karbona bağlı hidroksil grubu, bağ yapımına katılmaz.
   C) Asitlerle yıkıma dirençlidir, ancak bazlarla kolaylıkla yıkılır.
   D) Pürinler ve riboz arasında N-glikozidik bağ oluşur.
   E) Glikoproteinlerde sadece O-glikozidik bağ mevcuttur.

Doğru cevap: D

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Karbonhidratların yapısında yer alan glikozit bağları ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?** (Nisan 2016 BENZERİ)
>
> A) Proteinlerin primer yapısını belirler.
> B) Karbon-karbon arasında oluşan bağlardır.
> C) Glikoproteinlerde sadece N-glikozidik bağlar yer alır.
> D) N-glikozidik bağ oluşumuna katılan amino asit asparajindir.
> E) Bazlar ile kolay yıkılır.
>
> *Doğru cevap: D*

Sorunun amacı, glikozit bağların temel özelliklerinin bilinmesidir.

- Monosakkaritler glikozit bağları ile birleşerek daha büyük yapılar oluşturabilir. İki adet monosakkaritin birleşmesi ile **disakkaritler** meydana gelir (Laktoz = galaktoz + glukoz, maltoz = glukoz + glukoz vs).
- 3-12 monosakkarit ünitesinin birleşmesiyle **oligosakkaritler** (örneğin; glikoprotein), daha fazla monosakkarit ünitesinden meydana gelen yapılara ise **polisakkaritler** denir.
- Glikozidik bağlar, bir monosakkaridin anomerik karbonu üzerindeki hidroksil grubu diğer bileşiğin hidroksil veya amino grubuyla reaksiyona girdiğinde oluşur. **Monosakkaritler** O-glikozidik bağlarla diğer monosakkaride bağlanırlar ve O-glikozitler oluşur.
- Monosakkaridler, karbonhidrat olmayan bileşiklere N-glikozidik bağlarla bağlanabilirler. **Karbonhidrat olmayan** kısmına **aglikon, tüm yapıya glikozit** denir.
- Pürin ve primidinler (şeker-nükleozitler), aromatik halkalar (steroid ve bilirubinde), proteinler (glikoproteinler ve glikozaminoglikanlarda) ve lipitler (glikolipitler) tipik aglikonlardır. Nükleozitler beta-N glikozidik bağlar içerir.
- Glikoproteinler oluşurken; oligosakkaritler, **serin** veya **treonin** amino asitlerinin **-OH** grubu ile **glikozit bağı** yapıyorsa **O-glikozit, asparajin**'in **$-NH_2$ grubu** ile bağ yapıyorsa **N-glikozit** denir.
- **N-glikozitlerin** sentezinde **oligosakkaritlerin transferi için dolikol** ve onun fosforile türevi olan **dolikol pirofosfata** gereksinim vardır.
- **Glikozidik** bağlar **asitlerle kolaylıkla yıkılır**ken, **bazlarla yıkıma dirençli**dir.

2. Glikoproteinlerde karbonhidrat molekülünün bağlanabileceği amino asitler aşağıdakilerden hangisinde birlikte verilmiştir? (Nisan-2005)

A) Triptofan, Aspartat, Sistein
B) Asparajin, Serin, Treonin
C) Glisin, Alanin, Aspartat
D) Aspartat, Glutamat, Serin
E) Glisin, Arjinin, Sistein

Doğru cevap: B

Soruda, glikoprotein sentezinde glikozilasyonda glikozit bağ yapısına katılan amino asitlerin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Glikoproteinler oluşurken** karbonhidratlar;
  - ✓ **Serin** veya **treonine** eklenirse **O-glikozit bağı**
  - ✓ **Asparajin** ile bağ oluşturursa **N-glikozit bağı** oluşur.
- **N-bağlı glikozitlerin sentezinde** oligosakkaritlerin transferi için dolikol ve onun fosforile türevi olan **dolikol pirofosfata** gereksinim vardır.

3. Endoplazmik retikulumda, proteinlere N-bağlı oligosakkarit birimleri, aşağıdaki amino asitlerin hangisi üzerinden takılır? (Nisan-2013)

A) Valin
B) Alanin
C) Asparajin
D) Serin
E) Treonin

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, glikoprotein sentezinde N-glikozilasyonda glikozit bağ yapısına katılan amino asidin bilinmesidir.

- Glikoprotein sentezinde **glikozilasyon endoplazmik retikulum** ve **golgi cisimciğinde** gerçekleşir
  - ✓ Glikozilasyon **postranslasyonel modifikasyona** örnektir. Örneğin; karbonhidratlar; **serin** veya **treonine** bağlanırsa **O-gikozit, asparajine** bağlanırsa **N-glikozit** oluşur. Daha sonra oluşan glikoprotein yapısındaki plazma proteinleri kana karışır.
- Glikoproteinlerin **oligosakkarit içerikleri** genellikle başlıca **D-heksozlardan** ve **L-fukozdan** oluşan **dallı heteropolimerlerdir.** Oligosakkarit proteine N- (asparajin) veya O-glikozit (serin veya treonin) bağı ile bağlanabilir. Zarların içeriği veya hücre dışı glikoproteinlerin yapısında (örneğin ABO kan grubu belirleyicileri) O-bağlı oligosakkaritler görev almaktadır.

4. Aşağıdakilerden hangisi oligosakkaritlerin proteinlere transferinde görev alır? (Eylül-2009)

A) Lanosterol
B) Lipoik asit
C) Tiyamin pirofosfat
D) Fosfopantotein
E) Dolikol

Doğru cevap: E

Soruda, glikoproteinlerle ilgili temel bir bilginin bilinmesi istenmektedir.

- **Dolikol** veya aktif formu olan **dolikol fosfat,** izopren türevidir. N-bağlı glikoprotein sentezinde oligosakkaritleri önce kendisine aktarır, daha sonra ilgili proteinde asparajinin yan zincirine transfer ederek N- glikozit oluşur.
- **Lanosterol;** Kolesterol sentezinde oluşan ilk steroit bileşiktir.
- **Lipoik asit;** Hidrojen taşıyan bir koenzimdir. Pirüvat dehidrojenaz enziminin koenzimidir.
- **Tiyamin pirofosfat;** Vitamin B1'in aktif formu olup oksidatif dekarboksilasyonda görevlidir.
- **Fosfopantotein;** Koenzim A ve açil taşıyıcı proteinin prostetik grubudur.

5. Glikoprotein sentezinde proteinlere glukoz katılması aşağıdakilerden hangisinde olur? (Nisan-1993)

A) Endoplazmik retikulum - Golgi
B) Sitoplazma - Hücre membranı
C) Ribozom - Mitokondri
D) Lizozom - Çekirdek
E) Sitoplazma - Hücre membranı

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, glikoprotein sentezinde glikozilasyonun gerçekleştiği organellerin bilinmesidir.

- Glikoproteinlerin karbonhidrat içeriklerinin ön maddesi **şeker nükleotitleridir.** Bunlar UDP-glukoz, UDP-galaktoz, UDP-N asetil glukozamin ve N-asetil galaktozamindir.
- **Glikoproteinlerin** yapısındaki **glikozitlerin sentezi, endoplazmik retikulum** ve **golgide** gerçekleşmektedir. Her bir reaksiyon, glikozil transferaz, galaktozil transferaz, sialil transferaz ve mannozil transferaz vb özgül enzimlerce katalizlenir.
- N-bağlı glikozitlerin sentezi için ayrıca lipit yapısında olan dolikol ve onun fosforile türevi olan dolikol pirofosfata gereksinim vardır.

6. Amino şekerler aşağıdaki biyolojik moleküllerin hangisinin yapısında yer almaz? (Eylül-2001)

A) Gangliositler
B) Glikojen
C) Proteoglikanlar
D) Glikoproteinler
E) Glikozaminoglikanlar

Doğru cevap: B

Soruda, glikoproteinlerle ilgili temel bir bilginin bilinmesi istenmektedir.

- **Amino şekerler;**
  - ✓ **Glikoproteinler, glikosfingolipitler** (gangliozitler), **glikozaminoglikanların** önemli yapı taşlarıdır.
  - ✓ Temel amino şekerler, glukozamin, galaktozamin ve mannozamin ile dokuz karbonlu bir bileşik olan siyalik asittir.

- Tüm amino şekerlerin öncülü glukozdur.

- **Glikojen,** sadece glukozdan meydana gelen bir **glukoz polimeridir.** Yapısında ne **asidik şeker** ne de **amino şeker içermez.** Glukozun vücudumuzdaki başlıca depo şeklidir.

7. Tunikamisin aşağıdakilerden hangisini inhibe ederek etki gösterir? (Eylül-1993, Nisan-2007)

A) İyon kanalları
B) Peptit bağları
C) Pürin bazı sentezi
D) Glikoprotein sentezi
E) Hücre duvarı

Doğru cevap: D

Soruda, tunikamisinin glikozilasyon üzerinde inhibisyon yapıcı etkisinin bilinmesi istenmektedir.

- Glikoproteinler oluşurken karbonhidratlar;
  - ✓ **Serin** veya **treonine** eklenirse **O-glikozit**
  - ✓ **Asparajin** ile bağ oluşturursa **N-glikozit** oluşur.
- **N-bağlı glikozitlerin sentezinde** oligosakkaritlerin transferi için dolikol ve onun fosforile türevi olan **dolikol pirofosfata** gereksinim vardır.
- **Tunikamisin,** dolikol fosfata şekerlerin bağlanmasını engelleyerek **glikoprotein sentezini bozar.**

Glikoprotein oluşumunu bozan inhibitörler

İnhibitör	Etki yeri
Tunikamisin	Dolikol fosfata şeker bağlanmasını inhibe eder
Deoksinojirimisin	Glikozidaz I-II inhibitörü
Swainzonin	Mannozidaz II inhbitörü

8. Bir lizozomal depo hastalığı olan α-mannozidozda aşağıdaki moleküllerden hangisinin yıkımında bozukluk vardır? (Eylül-2016 Orijinal)

A) Glikolipit B) Glikozaminoglikan
C) Glikoprotein D) Sfingolipit
E) Kollajen

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki hastalıklardan hangisinde lizozomal glikoprotein birikimi söz konusudur? (Eylül-2016 BENZERİ)

A) Gaucher
B) Fabry
C) Alfa-mannozidoz
D) Hunter Sendromu
E) Tay-Sachs

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, glikoprotein yıkımında bozukluk ile giden hastalıklardan biri olan alfa- mannozidozun bilinmesidir. Yoruma dayalı lizozomal depo hastalıklarının ayırımını sorgulayan güzel bir sorudur.

- **Glikoprotein sentezinde glikozilasyon endoplazmik retikulum** ve **golgi cisimciğinde** gerçekleşir. Glikozilasyon **postranslasyonel modifikasyona** örnektir. Örneğin karbonhidratlar; **serin** veya **treonine** bağlanırsa **O-gikozit, asparajine** bağlanırsa **N-glikozit** oluşur. Daha sonra oluşan **glikoprotein** yapısındaki **plazma proteinleri kana** karışır.
- **Glikolipit, glikoprotein, glikozaminoglikan** ve **sfingolipit** gibi kompleks moleküllerin **yıkımı lizozomal** enzimler sayesinde gerçekleşmektedir. Buradaki bir enzim eksikliğinin doğal bir sonucu olarak, hangi kompleks molekülün yıkımındaki enzim eksik ise onun birikimi gözlenecektir.
- **Alfa ve beta-mannozidaz** gibi enzimler glikoproteinlerin **oligosakkarit** birimlerinin yıkılmasından sorumlu enzimlerdir. Dolayısıyla **alfa-mannozidaz** eksikliğinde **glikoprotein birikimi gözlenmekte**dir.
- **Glikolipitler,** sfingolipit sınıfının üyeleridir. Gerek glikolipit gerekse sfingolipitlerin yıkımı lizozomal enzimler aracılığıyla gerçekleşir. Bu kompleks molekülleri yıkan enzim eksikliklerinde **sfingolipidozlar** adı altında hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Bu enzimler yetersizse kısmen parçalanmış sfingolipitler hücrelerde birikerek hücre fonksiyonlarını etkiler. **Fabry** hastalığında α-galaktozidaz, **Gaucher** hastalığında β-glukozidaz, **Niemann-Pick** hastalığında sfingomiyelinaz, **Tay-Sachs** hastalığında ise heksoaminidaz yetersizliği gözlenir.
- **Glikozaminoglikanların** yıkımından sorumlu bir veya daha fazla lizozomal enzimin yetersizliğinde **mukopolisakkaridoz** denilen hastalık tabloları ortaya çıkar. **Hurler** (Alfa-L-iduronidaz eksikliği) ve **Sanfilippo's** sendromları otozomal resesif, **Hunter** (iduronat sülfataz eksikliği) sendromu X'e bağlı geçiş gösterir.
- Lizozoma gidecek olan **lizozomal enzimlerin** yapısında yer alan **mannoz** gibi şekerlerin **fosforillenmesi** de **golgi aygıtı**nda meydana gelir. Burada bir aksaklık olursa **I hücre hastalığı (mukolipidoz II) denilen** bir hastalık görülür.

9. Aşağıdaki karbonhidrat polimerlerinden hangisi birden fazla monosakkarit türevi içerir? (Nisan-2014 Orijinal)

A) Dekstran B) Heparin
C) Nişasta D) Glikojen
E) Selüloz

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki karbonhidratlardan hangisi heteropolisakkarit yapıdadır? (Nisan-2014 BENZERİ)

A) İnülin
B) Heparin
C) Dekstroz
D) Glikojen
E) Selüloz

Doğru cevap: B

Karbonhidratlar

Soruda, homopolisakkaritler ile heteropolisakkaritler arasındaki temel farkların bilinmesi istenmektedir.

- **Heparin, glikozaminoglikan yapıda bir bileşiktir.** Glikozaminoglikanlar genellikle negatif yüklü **heteropolisakkarit** zincirlerinden oluşan büyük yapılardır.
- Monosakkaritler glikozit bağları ile birleşerek daha büyük yapılar oluşturabilirler.
- İki adet monosakkaritin birleşmesi ile **disakkaritler** meydana gelir (Laktoz= galaktoz + glukoz, maltoz= glukoz + glukoz).
- 3 - 12 monosakkarit ünitesinin birleşmesi ile **oligosakkaritler** (örneğin; glikoproteinler), daha fazla monosakkarit ünitesinden meydana gelen yapılara ise **polisakkaritler** denir.
  - ✓ Polisakkaritler yapılarında yüzlerce şeker ünitesi içerirler. Örneğin; **glikojen** ve **nişasta homopolisakkarittir.**

    Çünkü yapısı bir tek monosakkaritin tekrarlanması ile meydana gelmiştir.
  - ✓ Yine bir polisakkarit ailesi olan heparin gibi **glikozaminoglikanlar**, **heteropolisakkarit** (yapılarında değişik monosakkaritler içerir) bileşiklere örnek olarak verilebilir.
  - ✓ **Dekstran,** sadece D- glukozdan meydana gelen bir homopolisakkarittir.
  - ✓ **İnülin,** sadece fruktozlardan oluşan bir homopolisakkarittir.
- **Heparin, glikozaminoglikan yapıda bir bileşiktir.** Glikozaminoglikanlar genellikle negatif yüklü **heteropolisakkarit** zincirlerinden oluşan büyük yapılardır.

"Karbonhidratların sınıflandırılması" başlıklı tabloya bakınız.

10. Aşağıdaki polisakkaritlerden hangisi sülfat bakımından zengindir? (Nisan-2004)

A) Heparin **B)** İnülin
C) Hiyalüronik asit **D)** Glikojen
E) Nişasta

Doğru cevap: A

Soruda, hangi glikozaminoglikanın sülfat bakımından zengin olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- **Glikozaminoglikanlar (GAG);**
  - ✓ **Amino şeker** (glikozamin veya galaktozamin) ve **asidik şekerden** (glukuronik asit veya L-iduronik asit) oluşan tekrarlayan disakkarit birimleridir.
  - ✓ **GAG'lar sülfat bakımından zengindir.** Sülfatın başlıca kaynağı **fosfoadenozil fosfosülfat (PAPS)** adı verilen aktif kükürt birimleridir.

Proteoglikanlar:

- ✓ Bir proteine bağlı **onlarca glikozaminoglikan** birimlerinden oluşur.
- ✓ Proteoglikanların **bulunduğu dokular;** deri, kıkırdak, tendon, ligament, aort, kornea, sinoviyal sıvı, kan damarları, kalp kapakçıkları, bazal membran, mast hücreleri vb yerlerdir.
- ✓ **Hiyalüronik asit hariç** bütün GAGlar, bir proteine **kovalent bağlanarak proteoglikan birimlerini** oluşturur.

  Ayrıca **kükürt (sülfat) içermeyen** tek GAG; **Hiyalüronik asittir.**
- ✓ **Sülfat** birimleri açısından **en zengin** olan ve diğer GAG'ların aksine **hücre içi bileşeni olan; Heparindir.**

- **İnülin**, fruktoz polimeri olup, sadece **fruktozlardan** meydana gelen bir polisakkarittir.
- **Glikojen** ve **nişasta glukoz polimerleridir**. Nişasta bitkisel kaynaklı, glikojen ise hayvansal kaynaklı bir polisakkarittir.

11. Aşağıdaki glikozaminoglikanlardan hangisinin yapısında üronik asit bulunmaz? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Hiyalüronik asit **B)** Keratan sülfat
C) Dermatan sülfat **D)** Kondroitin sülfat
E) Heparan sülfat

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki glikozaminoglikanların özellikleri ile ilgili eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Keratan sülfat – üronik asit içerir.
B) Hiyalüronik asit – proteine kovalent bağlanmaz.
C) Heparin – sülfat bakımından en zengindir.
D) Heparan sülfat – bazal membranda bulunur.
E) Hiyalüronik asit – sülfat içermez.

Doğru cevap: A

Karbonhidratların sınıflandırılması

Monosakkaritler	Disakkaritler	Oligosakkaritler	Polisakkaritler
Glukoz	Maltoz (glukoz=glukoz)	Glikoproteinler	Nişasta (glukoz polimeri)
Fruktoz	Laktoz (glukoz*galaktoz)		Glikojen (glukoz polimeri)
Ga laktoz	Sakkaroz (glukoz*fruktoz(		Selüloz (glukoz polimeri-
Riboz			İnülin (fruktoz polimeri)
Ribuloz			Glikozaminoglikanlar (heteropolisakkarit)
Ksiloz			

Glikozaminoglikanlar (GAG) asidik şeker ve amino şekerin tekrarlayan sayıda bir araya gelmesi ile oluşan uzun lineer heteropolisakkaritlerdir. Yapılarındaki bu disakkarit ünitelerindeki farklılıklara bağlı olarak altı grupta incelenir. Her bir glikozaminoglikan ünitesinin kendine has özellikleri vardır. Bu bağlamda asidik şeker içermeyen glikozaminoglikanın sorulduğu bir sorudur.

- Tekrarlayan disakkarit birimlerinden **(asit şeker- amino şeker)** oluşan heteropolisakkarit zincirleridir.
  - ✓ Amino şekerler çoğunlukla **D-glukozamin** veya **D-galaktozamindir.**
  - ✓ Asidik şeker **D-glukuronik asit** veya C-5 epimeri olan **L-iduronik asittir.**
- İçerdikleri glikozit bağı tipi ve sülfat birimlerine göre 6 tip GAG monomeri mevcuttur. Bunlar kondroitin sülfat, keratan sülfat, hiyalüronik asit, dermatan sülfat, heparin ve heparan sülfattır.
  - ✓ **Kondroitin sülfat** vücutta en bol bulunan GAG'dır.
  - ✓ **Keratan sülfat, asit şeker içermeyen GAG'dır.** Yani içerdiği disakkarit ünitesinde glukronik asit veya onun C5 epimeri olan üronik asit yoktur. Onun yerine galaktoz içerir.
  - ✓ **Hiyalüronik asit,** proteine kovalent bağlanmaz ve sülfat içermez.
  - ✓ **Dermatan sülfat,** cilt, deri, kan damarlarında bulunur.
  - ✓ **Heparin,** hücre içi yerleşimli, antikoagülan özellikli ve lipit temizleyici ajan olarak fonksiyon gören bir GAG'dır. Sülfat bakımından en zengin GAG'dır.
  - ✓ **Heparan sülfat,** bazal membranda bulunur ve lipoprotein lipazı bağlar.
- Glikozaminoglikanların yapısındaki sülfat birimlerinin kaynağı, aktif kükürt birimleri olan **fosfoadenozil fosfosülfattır (PAPS).**

12. Aşağıdakilerden hangisinin yapısında sülfat içeren karbonhidratlar bulunur? (Nisan-2017 Orijinal)

A) Glikozaminoglikanlar
B) Sfingomyelin
C) Glikoproteinler
D) Glikojen
E) Peptidoglikan

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> Aşağıdakilerden hangisi sülfat bakımından zengindir? (Nisan-2017 BENZERİ)
>
> A) Sfingomyelin
> B) Heparin
> C) Glikojen
> D) Gangliozit
> E) Globozit
>
> *Doğru cevap: B*

Sorunun amacı; karbonhidratlar doğada başlıca enerji kaynaklarından biridir. Fakat, karbonhidratlar, karbonhidrat olmayan yapılarla glikozit bağı ile birleşerek de kompleks karbonhidratları oluştururlar. Soruda, kompleks karbonhidratlardan yapısında sülfat içerenin hangisi olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- **Glikozaminoglikan (GAG)'lar;**
  - ✓ Genellikle negatif yüklü **heteropolisakkarit** dizilimlerinden oluşan büyük zincirlerdir. Müküs sekresyonların visköz, kaygan özelliği GAG'ların varlığına bağlıdır ve bunlara **mukopolisakkaritler** denir.
  - ✓ Bir yandan **doku hücre** ve **fibröz** komponentlerinin **kararlılığını** sağlarken, diğer yandan da **vücudun su** ve **tuz dengesini** sağlarlar.
  - ✓ Uzun, çoğunlukla **tekrarlayan disakkarit** birimlerinden (**asit şeker- amino şeker**) oluşan **heteropolisakkarit** zincirleridir.
  - ✓ **Amino şekerler** çoğunlukla **D-glukozamin** veya **D-galaktozamindir.**
  - ✓ **Asidik şeker D-glukuronik asit** veya C-5 epimeri olan **L-iduronik asittir (tek istisna**, asidik şeker yerine **galaktoz** içeren **keratandır**).
  - ✓ Bu şekerler fizyolojik pH'da negatif yüklü olan karboksil ve sülfat grupları ile birlikte GAG'lara kuvvetli negatif yük kazandırırlar.
  - ✓ Bu özellik sayesinde sıvı ortamda uzanırlar ve birbirlerini uzaklaştırırlarken etraflarında bir su örtüsü vardır. **Bası uygulandığında,** aynı yüklü iki mıknatısın birbirini ittiği gibi **kayarak uzaklaşırlar.** Bu müköz sekresyonların ve sinoviyal sıvının kaygan yoğunluğunu sağlar. **Bası kalktığında** hemen eski hacimlerine kavuşurlar, bu özellik sinoviyal sıvı ve gözün hümör akközünün **esnekliğini sağlar.**
  - ✓ Glikozaminoglikanların yapısındaki sülfat birimlerinin kaynağı, aktif kükürt birimleri olan **fosfoadenozil fosfosülfattır (PAPS).**
  - ✓ **Hiyalüronik asit hariç** bütün GAG'lar, **kovalan olarak proteinlere** bağlanarak proteoglikan birimlerini oluştururlar.
  - ✓ **Kıkırdak** proteoglikanındaki GAG'lar **kondroitin sülfat** ve **keratan sülfattır.**

> - İçerdikleri glikozit bağ tipi ve sülfat birimlerine göre **6 tip GAG** monomeri mevcuttur:
>   - **Kondroitin sülfat**
>   - **Keratan sülfat**
>   - **Hiyalüronik asit**
>   - **Dermatan sülfat**
>   - **Heparin**
>   - **Heparan sülfat**

- **Heparin;** disakkarit ünitesi: glukozamin ve glukuronik asit veya iduronik asittir. **Sülfat bakımından en zengin** glikozaminoglikandır. Antikoagülandır. Diğer glikozaminoglikanlardan farklı olarak arterlerin ve hücre içinin bir bileşenidir.
- **Sfingomyelin;** sfingozin iskeletine bağlı fosfokolin yapısı içeren bir sfingolipittir. Sinir liflerindeki miyelin kılıfın önemli bir bileşenidir. Yapısında ağırlıklı olarak lignoserik ve nervonik asit gibi daha uzun zincirli yağ asitleri bulunur. Sfingomyelin aynı zamanda bir fosfolipittir.

- **Gangliozit;** Globosit üzerine bir veya daha fazla **nöraminikasit (NANA) (sialik asit)** bağlanınca oluşan bir sfingolipittir. Gangliozitler üzerindeki sialik asit nedeni ile fizyolojik pH'da **negatif yüklüdür** ve bu özellikle globositlerden ayrılır. **Kolera** toksininin **bağırsaklardaki** reseptörü **GM-1 gangliozit** yapısındadır.
- **Glikoproteinler;** Oligosakkaritlere kovalen olarak bağlanmış proteinlerdir. GAG'lardan, karbonhidrat zincirinin daha kısa oluşuyla ayrılır (genelde 3-12 kalıntı) ve yapılarında bulunan **karbonhidrat birimleri sülfat içermez.** Glikoproteinler glukoz, galaktoz ve bunların amino türevlerine ilave olarak mannoz, L-fukoz, ksiloz ve N-asetilnöraminik asit (NANA) içerir. NANA, dokuz karbonlu bir şeker olup, sialik asit sınıfının bir üyesidir. ABO ve Lewis kan grubu maddelerinin antijenik belirleyicileri, bu karbonhidrat dallarının ucundaki şekerlerdir. Karbonhidratlar, proteine **serin, treonin** ve **hidroksilizin** artıklarının hidroksil grupları veya **asparajinin** amit azotu yoluyla bağlanırlar.
- **Glikojen;** D glukoz artıklarından oluşan dallı zincirli saf glukoz polimeridir. Glukoz artıkları arasındaki bağlar, alfa- 1,4'tür; dallanma noktasında ise alfa-1,6'dır. Dallanma, molekülün iç tarafında daha sıktır, periferde ise daha az sıktır. Her 8-10 artıkta alfa-1,6 bağlanma oluşur. Glikojen yapısında bulunan glukoz birimlerinde **sülfat bulunmaz.**

"Glikozaminoglikanlar ve özellikleri" başlıklı şekile bakınız.

13. Endotel yüzeyinde lipoprotein lipazı bağlayan proteoglikan aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1993)

A) Kondroitin sülfat
B) Hiyalüronik asit
C) Dermatan sülfat
D) Heparan sülfat
E) Keratan sülfat

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, glikozaminoglikanlar ve lipoprotein lipaz enzimi ile ilgili temel bir bilginin bilinmesidir.

- **Lipoprotein lipaz** kapiller damar duvarına yerleşmiş olup **heparan sülfatın** proteoglikan zincirleri tarafından **tutulur.** Normalde bu enzim plazmada yüksek değildir. **Heparin enjeksiyonuyla** lipoprotein lipaz kendini heparan sülfattan kurtarır ve serbestleşir ve şilomikron ve VLDL yapısındaki triaçilgliserolleri temizler.
- **Heparin**, karaciğerde **hepatik lipazı da aktive eder.** Ancak bu enzim lipoprotein lipaz kadar yaygın ve etkili değildir. Hepatik lipaz, sadece karaciğerde etkili olup **HDL- 2'yi HDL- 3'e** çevirir.

"Lipaz enzimleri ve özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

14. Aşağıdaki moleküllerden hangisi tekrarlanan disakkarit ünitelerinden oluşmaz? (Eylül-2015 Orijinal)

A) Hiyalüronik asit
B) Heparin
C) Sialik asit
D) Keratan sülfat
E) Kondroitin sülfat

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Glikozaminoglikanlar tekrarlanan disakkarit birimlerden meydana gelmektedir. Aşağıdakilerden hangisi glikozaminoglikan yapıda bir molekül değildir? (Eylül-2011, Eylül-2015 BENZERİ)

A) Hiyalüronik asit
B) Kondroitin sülfat
C) Sialik asit
D) Heparan sülfat
E) Heparin

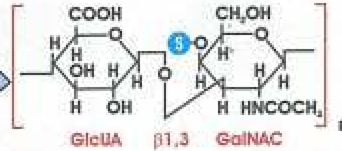
Doğru cevap: C

Lipaz enzimleri ve özellikleri

ENZİM	KAYNAK	ETKİ BÖLGESİ	İŞLEV	ÖZGÜN ÖZELLİKLERİ
Lingual lipaz	Dilin arka kısmı	Mide	Kısa zincirli yağ asitlerini içeren besinsel trigliserit yıkımı	Asite dayanıklı
Gastrik lipaz	Mide	Mide	Bebeklerde sütte bulunan kısa-orta yağ asit yıkımı	pH 4-6'da etkili
Pankreatik lipaz	Pankreas	İnce bağırsak lümeni	Diyetsel trigliserit yıkımı	Dayanıklılığı için pankreatik kolipaza ihtiyaç duyar
Lipoprotein lipaz	Ekstrahepatik dokular	Kapiller endotel hücre yüzeyi	Dolaşımdaki şilomikron ve VLDL'nin yapısındaki triaçilgliserolleri yıkar	Heparin etkisi ile plazmaya salınır ve Apo C-2 tarafından aktifleştirilir.
Hormona duyarlı lipaz	Yağ hücreleri	Yağ hücresi sitozol	Depolanmış trigliseritlerin yıkımı	cAMP bağımlı protein kinaz tarafından aktifleştirilir.
Asit lipaz	Çoğu dokular	Lizozomlar	Fagositoz ile alınan lipitlerin yağ asitlerini ayırır.	Asit pH'da optimum etki
Hepatik lipaz	Karaciğer	Karaciğer	HDL bünyesinde karaciğere gelen trigliseritleri ve kolesterol esterlerini ayıklar HDL-2yi HDL-3e çevirir	Heparinle salınımı artar

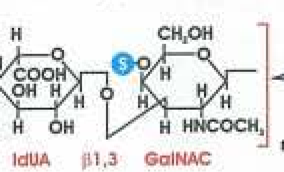
A. Kondroidin sülfat:

Vücutta en bol bulunan gluk ozamino glikand r.
Disakkarid birimi: N-asetil galaktozamin (4 veya 6. Karbonu sülfatlanm ş) ve glukuronik asit.
K k rdak, tendonlar, ligamentler ve aortada bulunur.
Hyaluronatla proteoglik an agregatlar olu turur.



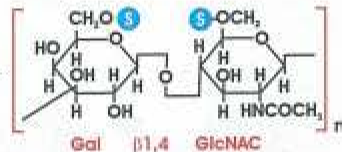
B. Dermatan sülfat

Disakkarid birimi: N-asetilgalaktozamin ve L-iduronik asit (değişken miktarda glukuronik asit de içerebilir)
Deri, kan damarları ve kalp kapakçıklarında bulunur.
Heparin gibi antitrombiktir.



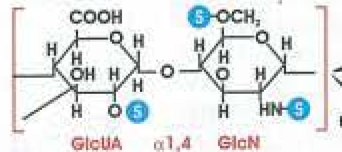
C. Keratan sülfat

- **Disakkarid birimi:** N-asetilglukozamin ve galaktoz (üronik asit içermez) Her iki şekerin 6. Karbonunda sülfat bulunabilir.
- En heterojen glukozaminoglikandır.
- Kıkırdak ve korneada bulunur.
- Kıkırdakta kondroitin sülfatla birlikte proteoglikan agregatları oluşturur.



E. Heparin

- **Disakkarid birimi:** Glukozamin ve glukuronik veya iduronik asit. Hemen tüm glukozamin artıkları sülfatlanmıştır; az miktarda ise asetillenmiştir.
- Ekstraselüler yerleşim gösteren diğer GAG'ların tersine heparin, mast hücresinde intraselüler bir bileşen olarak bulunur.
- Antikoagülan ve lipid temizleyici ajan olarak fonksiyon gösterir.

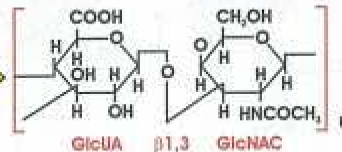


F. Heparan sülfat

- **Disakkarid birimi:** Heparinle aynı fakat daha fazla asetil grubu ve daha az sülfat grubu içerir.
- Ekstraselüler GAG'dır, bazal membranda bulunur, hücre yüzeyinin bir bileşenidir.

D. Hyaluronik asit

Disakkarid birimi: N-asetilglukozamin ve glukuronik asit
Di er GA G lardan farkl d r Sülfat içermez, proteine kovalent ba lanmaz , bakterilerde de bulunur.
K aygan ve darbe emici özelli e sahiptir. Sinovyal s v , vitröz humor ve umbilikal kordonda bulunur.



Glikozaminoglikanlar ve özellikleri

Sorunun amacı, insan dokularında bulunan glikozaminoglikanların neler olduğunun bilinmesidir. Aynı zamanda Eylül-2015 tarihli sorunun orjinalinde soru köküne bakıldığında, glikozaminoglikanların tekrarlayan disakkarit birimlerinden oluştuğunun da bilinmesi amaçlanmaktadır.

- İçerdikleri glikozit bağı tipi ve sülfat birimlerine göre **6 tip glikozaminoglikan (mukopolisakkarit)** mevcuttur;
  - ✓ Kondroitin sülfat, keratan sülfat, hiyalüronik asit, dermatan sülfat, heparin ve heparan sülfattır.
- **Sialik asit, dokuz karbonlu** şekerlere örnek olup **nöraminik asit** ile **aynı aile**den gelmektedir. N-asetil nöraminik asit glikoprotein, gangliozit ve nadiren glikozaminoglikanların yapısına katılır.

"Mukopolisakkaritler" başlıklı şekile bakınız.

15. Kaba yüz görünümü, hepatosplenomegali, korneada opasite, mental retardasyon, kemik gelişiminde gerilik ve hipoglisemisi olan birisinde aşağıdakilerden hangisini düşünürsünüz? (Eylül-1994)

A) Psödohipoparatiroidi
B) Mukopolisakkaridoz
C) Galaktozemi
D) Hipotiroidi
E) Tip-1 Glikojen depo hastalığı

Doğru cevap: B

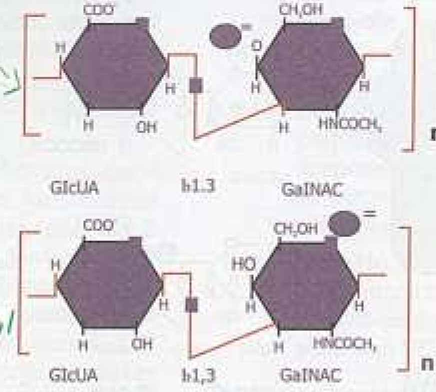
Soruda, mukopolisakkaridozlara ait temel klinik bulguların bilinmesi istenmektedir.

- Glikozaminoglikanlar (GAG), **lizozomlarda yıkılır**. Lizozomlar pH 5'te aktif olan hidrolitik enzimleri (asit hidrolazlar) içerirler. Mukopolisakkaridozlar;
  - ✓ Klinik olarak progresif ilerleme gösteren ve değişik **dokularda GAG birikimi** ile karakterize olan, **iskelet** ve **hücre dışı matriks deformiteleri ile** sonuçlanan **kalıtımsal** bir **bozukluktur**.

Karbonhidratlar

Kondroitin-4 ve 6- sülfatlar

- Disakkarit ünitesi: N- asetilgalaktozamin ve glukronik asit C-4 veya C-6'da sülfat grubuyla
- **Vücutta en çok bulunan GAG**
- Kartilaj, tendon, ligament ve aortada bulunur
- Proteoglikan kümeleri oluştururlar
- Kartilajda kollajeni bağlar ve lifleri sıkı ve kuvvetli ağ şeklinde tutar.

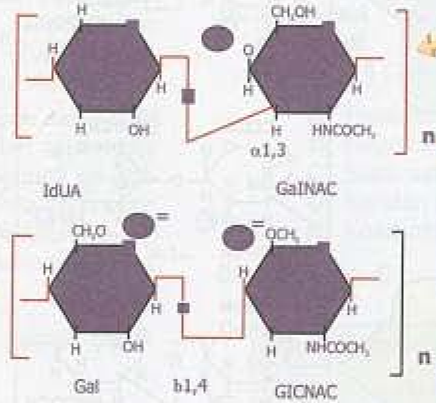


DERMATAN SÜLFAT

- Disakkarit ünitesi: N-asetilgalaktozamin ve L-iduronik asit (değişik miktarlarda glukronik asitle beraber)
- Deri, kan damarları ve kalp kapakçıklarında bulunur.

KERATAN SÜLFAT

- Disakkarit ünitesi: N-asetilglukozamin ve galaktoz
- **Asit şeker içermez (üronik asit yoktur)**
- En heterojen glikozaminoglikandır.
- Kondroitin sülfatla beraber kartilaj proteoglikan agregatlarında bulunur

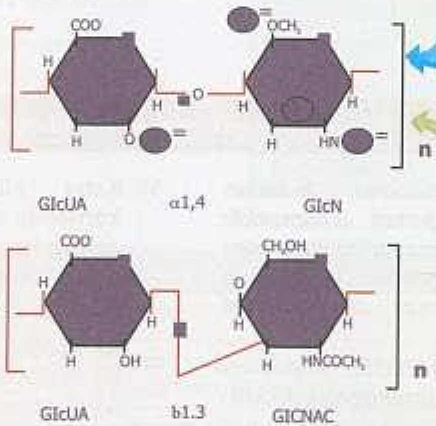


HEPARİN

- Disakkarit ünitesi: Glukozamin ve glukronik veya İduronik asit. Hemen bütün glukozamin kalıntıları sülfamid bağlarına bağlıdır. **Sülfat bakımından en zengin** (disakkarit başına ortalama 2.5 S)
- Diğer GAG'lardan farklı olarak **heparin, arterlerin** ve **hücre içi bileşiğidir.**
- Antikoagülan olarak işlev görür.

HYALÜRONİK ASİT

- Disakkarit ünitesi: N-asetilglukozamin ve glukronik asit
- Diğer GAG'lardan farkları: **Sülfatlanmamıştır, proteine kovalent olarak bağlı değil**
- Kayganlık sağlar ve darbelerin etkisini azaltır
- Eklemlerin sinovyal sıvılarında, gözün hümör aközünde, kordon kanında ve gevşek bağ dokusunda bulunur.



HEPARAN SÜLFAT

- Disakkarit ünitesi: Heparinle aynıdır fakat bazı glikozaminoglikanları asetillenmiştir ve daha az sülfat grubu bulunur.
- **Bazal membran** ve bütün hücre yüzeylerinde bulunan hücre dışı GAG'dır.

05s114

Mukopolisakkaritler

- ✓ Bu hastalıkta genel olarak **kaba yüz görünümü, eklem deformitesi, kornea bulanıklığı, organomegali** ve **zeka geriliği** mevcuttur.
- ✓ **Mukopolisakkaridozlarda,** genellikle heparan ve dermatan sülfat, daha nadir olarak da keratan ve kondroitin sülfat çeşitli dokularda birikir.
- ✓ **X'e bağlı resesif** geçen **Hunter sendromu hariç** hepsi **otozomal resesiftir.**

• **Tip-1 (Von Gierke Hastalığı):**

- ✓ **Glukoz-6-fosfataz** eksiktir.
- ✓ Karaciğer, böbrek ve bağırsaklar en çok etkilenen dokulardır.
- ✓ Glikojenoliz ile karaciğerden yeterince glukoz sağlanamadığı için ciddi şekilde **açlık hipoglisemisi** görülür.
- ✓ **Yağlı karaciğer, hepatomegali** söz konusudur. Von Gierke de kesinlikle **splenomegali olmaz.**
- ✓ **Hiperlaktik asidemi, hiperürisemi, hiperlipidemi** görülür.
- ✓ Glikojenin yapısı normaldir ancak yıkılamadığı için glikojen depolanması artmıştır.
- ✓ Bu hastalarda **taş bebek yüzü** görünümü vardır.

Galaktozemi:

✓ **Galaktokinaz** enzimi eksiktir. Galaktozemi ve galaktozüri görülür. **Sağlıklı doğan** bebeklerde 8-10 ay sonra **sadece katarakt** görülür.

✓ **Klasik galaktozemi** de ise **galaktoz -1-fosfat üridiltransferaz** enzimi eksiktir. Galaktoz-1-fosfat ve galaktitol sinir doku, lens, karaciğer ve böbreklerde birikir. **Karaciğer hasarı, zeka geriliği** ve **katarakt** oluşur.

16. **Hurler sendromunda hangi enzim eksiktir?** (Eylül-1994)

A) Alfa- L idüronidaz
B) Alfa- İdüronat sülfataz
C) Beta- Galaktozidaz
D) Alfa- Mannosidaz
E) Aril sülfataz

Doğru cevap: A

Soruda, glikozaminoglikanlar ve enzim eksikliğinin bilgisi sorgulanmaktadır.

Hurler sendromunda:

✓ **Alfa- L iduronidaz** eksik olup en şiddetli formdur.

✓ Tanı yaklaşık olarak iki yaşda organomegali, **korneal bulanıklık, kaba yüz görünümü**, iri dil ve eklem katılığı ile konulur.

✓ **Gelişme geriliği** yaklaşık olarak 12-28 aylarda oluşur ve **zeka** gittikçe **geriler.**

✓ Koroner arterlerde birikimi iskemi ve erken ölüme (10 yaş altında) neden olur.

✓ Dermatan sülfat ve heparan sülfat yıkımı engellenmiştir.

"Mukopolisakkaridozlar" başlıklı tabloya bakınız.

17. **Aşağıdaki mukopolisakkoridozların hangisinde dokularda keratan sülfat birikir?** (Nisan 2014 Orjinal)

A) Sanfilippo sendromu
B) Hunter sendromu
C) Hurler sendromu
D) Maroteaux-Lamy sendromu
E) Morquio B sendromu

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Beta-galaktozidaz enzimi eksikliği sonucu ortaya çıkan Morquio B sendromunda aşağıdaki glikozaminoglikanlardan hangisinin birikimi görülür? (Nisan-2017 BENZERİ)

A) Dermatan sülfat
B) Heparan sülfat
C) Hiyalüronik asit
D) Keratan sülfat
E) Kondroitin sülfat

Doğru cevap: D

Glikozaminoglikanların yıkımındaki bir defekt sonucu mukopolisakkaridozlar denilen bir grup hastalık tablosu ortaya çıkmaktadır. Soru oldukça detay bir bilgiyi sorgulamaktadır. Sorunun amacı hangi sendromda hangi glikozaminoglikan birikimlerinin olduğunun bilinmesidir.

MUKOPOLİSAKKARİDOZLAR

- **Glikozaminoglikanlar (GAG) lizozomlarda yıkılır.** Lizozomlar pH 5te en aktif olan hidrolitik enzimleri (asit hidrolazlar) içerirler.
- Mukopolisakkaridozlar, klinik olarak progresif ilerlem e gösteren, değişik dokularda GAG birikimi ile karekterize, iskelet ve hücre dışı matriks deformiteleriyle sonuçlanan kalıtsal bir bozukluktur.

Mukopolisakkaridozlar			
Adı		Enzim kusuru	İdrar metabolitleri
Hurler, Scheie sendromu	MPS-I	α-L-iduronidaz	Dermatan sülfat, heparan sülfat
Hunter	MPS-II	İduronat sülfataz	Dermatan sülfat, heparan sülfat
Sanflippo A	MPS-IIIA	Heparan sülfamidaz	Heparan sülfat
Sanflippo B	MPS-IIIB	α-N-asetilglukoza-minidaz	Heparan sülfat
Sanflippo C	MPS-IIIC	Asetil transferaz	Heparan sülfat
Morquio Sendromu A	MPS-IV A	galaktoz 6 sülfataz	Keratan sülfat- kondroitin sülfat
Morquio Sendromu B	MPS-IV B	β-galaktozidaz	Keratan sülfat- kondroitin sülfat
Morateaux-lamy	MPS-VI	Arilsülfataz B	Dermatan sülfat
Sly sendromu	MPS-VII	β-glukronidaz	Dermatan sülfat, heparan sülfat
Mukolipidozlar			
Siyalidoz	ML-I	Siyalidaz (nörami-nidaz)	Glikoprotein parçaları
I-hücre hastalığı	ML-II	Mannozu fosforilleme yeteneği bozuk	Glikoprotein parçaları
Yalancı hurler polidistrofisi	ML-H1		Glikoprotein parçaları

- Bu hastalıklarda genel olarak **kaba yüz görünümü, eklem deformitesi ve zeka geriliği** mevcuttur.
- Glikozaminoglikanların yıkımından sorumlu olan lizozomal hidrolazların eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Lizozomal veziküller tam yıkılamamış polisakkaritlerle şişerler.
- **Tanı,** hastanın **lizozomal hidrolazlarının düzeyini ölçmekle** konur.
- Homozigot olan çocuklar doğumda normal görünümde olup daha sonra kötüleşir. Ciddi vakalarda çocukluk döneminde ölüm görülür. **X'e bağımlı Hunter sendromu** hariç hepsi **otozomal resesiftir.** Şu anda etkin bir tedavi yoktur, ancak prenatal tanı konabilmektedir.
- **Morquio Sendromu (MPS IV):**
  - ✓ Tip IV-Ada **galaktozamin-6-sülfataz** eksiktir. Tip IV-B'de ise **beta-galaktozidaz** eksiktir. Tip IV-A da keratan sülfat ve kondroitin sülfat birikirken, **tip IV-B'de** ise sadece keratan sülfat birikir. Morqioda **mental retardasyon ve organomegali yoktur. En ağır iskelet deformitesi** bu tiptedir. Hastalarda en ciddi komplikasyon **atlanto-aksiyal dislokasyona bağlı bası** olmasıdır. Hastalarda **kondroitin sülfat** birikir.
- **Hurler Sendromu (MPS I H):**
  - ✓ **α-L-iduronidaz eksik** olup en şiddetli formdur. Tanı yaklaşık iki yaş civarında organomegali, v **korneal bulanıklık,** kaba yüz görünümü, iri dil ve eklem katılığı ile konulur. **Koroner arterlerde mukopolisakkarit birikimi, iskemi** ve **erken ölüme** (10 yaş altında) neden olur. **Dermatan sülfat** ve **heparan sülfat** yıkımı engellenmiştir. Bu hastalarda enzim replasman tedavisinde **"Laronidase (= Aldurazyme)"** denenmektedir.
- **Scheie Sendromu (MPS IS):**
  - ✓ **α-L-iduronidaz** eksik olup, daha hafif bir formdur. Hastalar **normal zeka** ve yaşam süresine sahip olup, **dermatan sülfat** ve **heparan sülfat** birikir.
- **Hunter Sendromu (MPS II):**
  - ✓ **İduronat sülfataz** eksik olup **X'e bağlı** olarak **kalıtılır. İşitme kaybı** sıktır, fiziksel deformite, kaba yüz, eklem katılığı ve zeka geriliği olur. **Kornea bulanıklığı yoktur,** ancak retinal dejenerasyon izlenir. **Dermatan sülfat** ve **heparan sülfat** yıkımı engellenmiştir.
- **Sanfilippo Sendromu (MPS III tip A-D):**
  - ✓ Tip A → **Heparin sülfamidaz** eksik, Tip B ve Dde N-asetil glukozaminidaz eksikliği, Tip Cde N-asetil transferaz eksikliği vardır. Hastalarda ağır sinir sistemi bozukluğu ve zeka geriliği görülür. **Heparan sülfat** birikir.
- **Maroteaux-Lamy Sendromu (MPS VI):**
  - ✓ **N-asetilgalaktozamin-4-sülfataz** eksikliği sonucu sonucu **dermatan sülfat** birikimi ile giden bir mukopolisakkaridozdur.
- **Sly Sendromu (MPS VII):**
  - ✓ **β-glukronidaz** eksiktir. En nadir tiptir. **Dermatan sülfat,** heparan sülfat ve **kondroitin sülfat** birikir.
- **Natowicz Sendromu (MPSIX):**
  - ✓ **Hiyalüronidaz eksiliği** sonucu hiyalüronik asitin birikimiyle seyreden bir hastalıktır.

18. Hiyalüronidaz aşağıdakilerden hangisini parçalar? (Eylül-1991)

A) Kollajen
B) Mukopolisakkarit
C) Glikolipit
D) Fibronektin
E) Elastin

Doğru cevap: B

Soruda, glikozaminoglikanlarla (GAG) ilgili temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- İçerdikleri glikozit bağı tipi ve sülfat birimlerine göre **6 tip glikozaminoglikan (mukopolisakkarit)** mevcuttur;
  - ✓ Kondroitin sülfat, keratan sülfat, hiyalüronik asit, dermatan sülfat, heparin ve heparan sülfattır.
- **Hiyalüronik asit hariç** bütün GAG'lar, **kovalan olarak bir proteine bağlanarak proteoglikan birimlerini oluştururlar.** Bir mukopolisakkarit olan hiyalüronik asit yıkımını sağlayan enzim **hiyalüronidazdır.**

19. N-bağlı glikoproteinlerin lizozomlara taşınması sırasında mannoz birimlerinin fosforilasyon yeteneğinin bozulması sonucu gelişen hastalık hangisidir? (Eylül-2013 Orjinal)

A) Kistik fibrozis
B) I-hücre hastalığı
C) Gaucher hastalığı
D) Tay-Sachs hastalığı
E) Fabry hastalığı

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **GlcNAC fosfotransferaz aktivitesinin yokluğu ile seyreden ve lizozomal enzimlerin mannoz birimlerinin fosforilasyon yeteneğinde bozukluk görülen hastalık aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-2013 BENZERİ)
>
> A) İnklüzyon hücre hastalığı
> B) Kistik fibrozis
> C) Nieman-Pick hastalığı
> D) Paroksismal nokturnal hemoglobinüri
> E) Matakromatik lökodistrofi
>
> ***Doğru cevap: A***

Sorunun amacı; glikoprotein sentez yolunda görülebilen nadir hastalıklardan birisi olan İ- hücre hastalığı diğer adı ile mukolipidoz II'ye neden olan kusurun bilinmesidir. Glikoproteinler, glikozillenmede görev alan organeller ve amino asitler TUS'da sevilen konulardan biri olup sık sık soru gelmektedir.

İ hücre hastalığı (mukolipidoz II):

- Golgide N- bağlı glikoproteinler, bir veya daha fazla spesifik mannozil kalıntılarından fosforillenebilir. Golgide bulunan mannoz-6-fosfat reseptörleri hedef enzimlerin mannoz-6-fosfat kalıntılarını bağlayarak lizozomlara gitmelerine neden olur.
- **İ hücre hastalığında (mukolipidoz II),** lizozomal enzimlerin **mannoz kalıntılarını fosforilleme yeteneği bozuk olduğu** için lizozomal enzimler lizozoma giremez. Bu hastalarda **iskelet anomalileri, eklemlerde hareket kısıtlılığı, kaba yüz görünümü** ve ciddi **psikomotor bozukluklar** ile seyreden nadir bir hastalıktır. Genellikle **8 yaşlarında ölüm** görülür.

Kistik fibrozis (KF) :

- Ciddi ve rölatif olarak sık görülen herediter bir hastalıktır.
- Amerika'da yaklaşık olarak %5 beyaz taşıyıcıdır.
- Hastalarda **klor kanallarını** düzenleyen **cAMP bağımlı kistik fibrozis transmembran proteininde (CFTR) defekt** vardır.
- Hastalarda CFTR'yi kodlayan 7. kromozom üzerinde bulunan gende 3 nükleotit eksiktir ve buna bağlı olarak CFTR proteininde 508. pozisyondaki **fenilalanin kaybolmuştur.**
- Buna bağlı olarak klor kanalları bozulur ve **vizkositesi artmış sekresyonlar** ortaya çıkar. Respiratuar kanal ve sinuslarda **kronik bakteriyal enfeksiyonlar,** örneğin sık tekrarlayan akciğer infeksiyonları görülür. Pankreatik ekzokrin fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak **sindirim bozuklukları,** örneğin steatore gelişir. Vas deferensin anormal gelişimine bağlı olarak **erkeklerde infertilite** gözlenir.

Niemann Pick Hastalığı:

- Bir **sfingolipidozdur.**
- **Sfingomyelinaz** enzimi eksiktir.
- Otozoma resesif kalıtılan bu hastalıkta karaciğer ve dalakta büyüme, mental gerilik görülür.
- Erken yaşlarda ölüm görülür.

Paroksismal Nokturnal Hemoglobinüri :

- **Eritrosit zarındaki** bazı proteinlere bağlı olan **glikozile fosfatidilinozitol (GPİ) kancasının kusuruna** neden olan mutasyonlar nedeni ile gelişen bir hastalıktır.
- Bu hastalıkta hematopoetik sistemle ilişkili fosfatidil inozitol glikan-A (PİG-A) geni bozuktur.
- Sonuçta **eritrositlerin hemolizine** neden olan C9 gibi **komplemanları inhibe** eden Decay Accelerating Factor (DAF) ve **CD-59** adı verilen proteinler **sentezlenemez.**
- Böylece **eritrosit membranı** C9 gibi **komplemanlarca hemolize uğratılır.**
- Bu hastaların **tanısında asit-Ham testi** denilen bir yöntem kullanılmaktadır.
- Bu yöntem, pH 6,2' ye getirilmiş serumda, hastalıktan etkilenmiş eritrositlerin, hemolize daha duyarlı olması ve komplemanlar etkisiyle yıkılması prensibine dayanmaktadır.

Metakromatik Lökodistrofi :

- **Arilsülfataz A** enzimi eksiktir.
- **Sfingolipidozdur.**
- **Sülfatitler** birikir.
- Demiyelinizasyon, periferal nöropati gibi bulgular görülür.

  Gaucher, Tay-Sachs ve Fabry; sfingolipidoz grubunda yer alan hastalıklardır.

"İ-Hücre hastalığı (Mukolipidoz II)" başlıklı şekile bakınız.

"Sfingolipidozlar ve bazı önemli bulguları" başlıklı tabloya bakınız.

Glikozaminoglikan ve Glikoprotein Metabolizması İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. N- glikozit oluşumunu bozarken O- glikozit oluşumunu bozmayan madde... Tunikamisin
2. Asit şeker (üronik asit) içermeyen glikozaminoglikan... Keratan sülfat
3. Aşağıdakilerden hangisi C vitamini (askorbik asidin) öncüsüdür... D- glukuronik asit
4. İnsanlarda D-glukronik asitten L-askorbik asit sentezleyen hangi enzim bulunmadığı için C vitamini esansiyeldir... L- Glukonolakton oksidaz
5. İnsan metabolizmasında taşıyıcısı monofosfat olan tek nükleotit şeker... N- asetil nöraminik asit (CMP- NANA)
6. Hangi glikozaminoglikan proteine kovalent bağlı değildir... Hiyalüronik asit
7. Hangi glikozaminoglikan sülfat içermez... Hiyalüronik asit

FRUKTOZ- GALAKTOZ VE LAKTOZ METABOLİZMASI

1. Galaktokinaz yetersizliği olan bir kişide aşağıdakilerden hangisini fazla miktarda içeren besinlerin alınması hastalık tablosunun gelişmesine neden olur? (Nisan-2015 Orijinal)

A) Fruktoz
B) Laktoz
C) Glukoz
D) Sükroz
E) Maltoz

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Galaktozemili hastanın kullanmaması gereken aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1987, Nisan-2015 BENZERİ)

A) Glukoz
B) Laktoz
C) Maltoz
D) Sakkaroz
E) Fruktoz

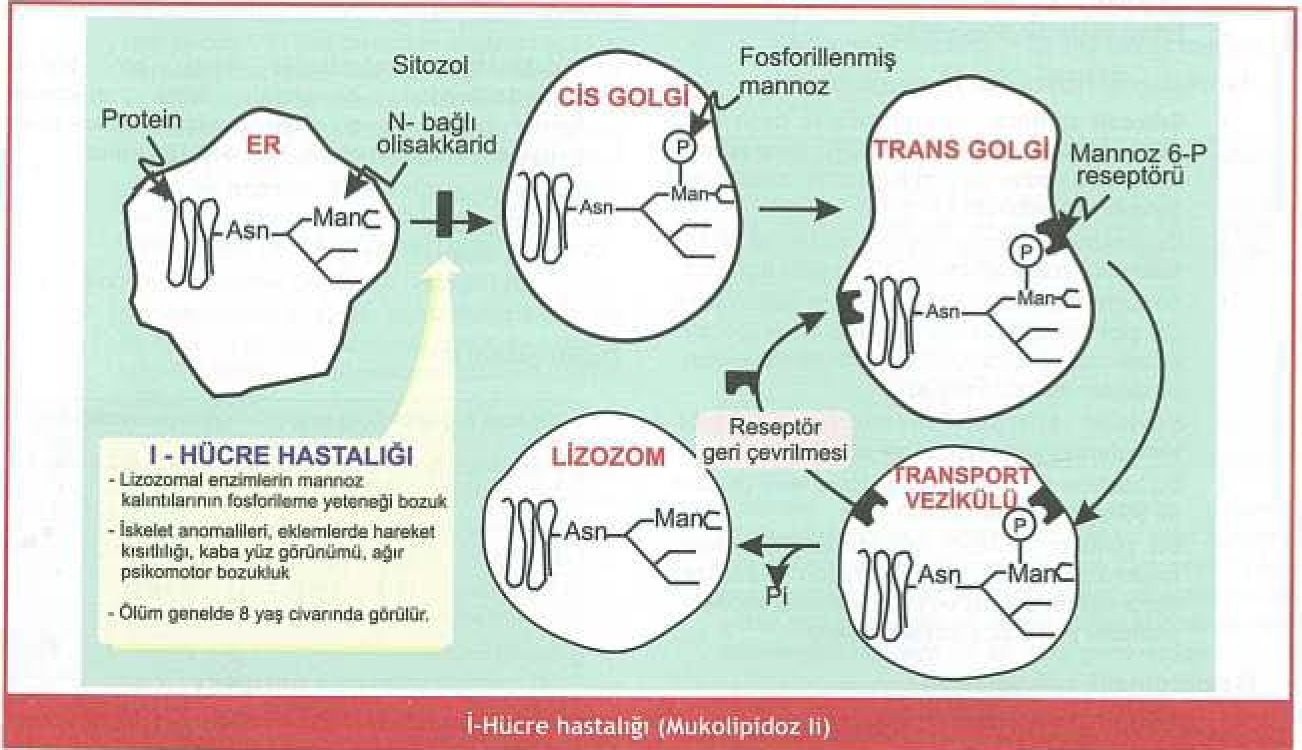
Doğru cevap: B

Soruda, galaktoz metabolizması ile ilgili temel bir bilginin bilinmesi istenmektedir. Bir yanıyla da son derece kolay olan bu soruda laktozun glukoz ve galaktozdan oluşan bir disakkarit olduğunun bilinmesi yeterlidir.

- **Sütte** bulunan ve bir **disakkarit** olan **laktoz, başlıca galaktoz kaynağıdır**. **Laktoz** bağırsakta enzimatik yolla monosakkaritlerine **(glukoz ve galaktoz)** hidrolize olur.
- **Galaktozemili hastalar** laktozsuz diyet almalıdırlar.

Karbonhidratlar

Sfingolipidozlar ve önemli bazı bulgular		
Hastalık	**Eksik enzim**	**Önemli klinik bulgular**
Tay Sachs	Hegzoaminidaz A	Kiraz kırmızısı makula, mental gerilik, kas güçsüzlüğü, GM-2 gangliozit birikir
Sandhoff	Hegzoaminidaz A ve B	Kiraz kırmızısı makula, Tay-Sachs'a göre oldukça ciddi GM-2 gangliozit ve globozit birikir
GM-1 gangliozidoz	ß-galaktozidaz	Kiraz kırmızısı makula, gangliozit ve mukopolisakkarit birlikte birikimi. Histiositik köpük hücreler oluşur
Niemann Pick	Sfingomiyelinaz	Kiraz kırmızısı makula, hepatosplenomegali, mental gerilik, erken çocukluk döneminde ölüm, singomiyelin birikimi. Histiositik köpük hücreler oluşur
Gaucher	ß-glukozidaz (ß-glukoserebrozidaz)	En sık görülen glikolipidoz, ACE enziminde artış, asit fosfataz yüksek, askenazi yahudilerinde taşıyıcılık 1/14, uzun kemiklerde osteoporoz, glukoserebrozit birikimi ve hepato-splenomegali. Histiositik köpük hücreler oluşur
Krabbe	ß-galaktozidaz	Beynin beyaz cevherinde globoit cisimler, miyelin çoğu zaman yok. Galaktoserebrozit birikir.
Metakromatik lökodistrofi	Arilsülfataz A	Demiyelinizasyon, periferal nöropati, sülfatitler birikir.
Fabry	α-galaktozidaz	X'e bağlı resesif, deri lezyonları, globozit birikir.
Farber	Seramidaz	İskelet anomalileri, ağrılı ve ilerleyici eklem deformitesi, seramit birikir.



İ-Hücre hastalığı (Mukolipidoz II)

2. Galaktozdan fakir diyetle beslenen galaktozemik hastalarda hücre zarı yapımı için galaktoz ihtiyacı nasıl karşılanır? (Nisan-2001)

A) Fruktoz-6-fosfat izomerizasyonu ile
B) UDP-glukozdan epimerizasyon ile
C) Glukoz-1-fosfatın mutasyonu ile
D) Trioz fosfatların kondansasyonu ile
E) Glukozun dekarboksilasyonu ile

Doğru cevap: B

Soruda, glukoz ve galaktozun bşrbirinin epimeri olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

- Hücre zarı yapımında kullanılan **glikolipitler, glikoproteinler, glikozaminoglikanlar** için **UDP-galaktoz** gereklidir.
- UDP-galaktoz sentezi için **iki yol** vardır. **Galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz** enzimi sayesinde galaktoz-1-fosfat ve UDP-glukozdan ya da **UDP-Heksoz-4-epimeraz** enzimi sayesinde UDP-glukoz'dan sentezlenir.

- **Galaktozdan fakir diyetle beslenen** veya galaktozemik hastalarda hücre zarı yapımı için gerekli olan galaktoz, **UDP- glukozdan epimerizasyon ile** ve **UDP-Heksoz-4-epimeraz** enzimiyle sağlanır.

"Galaktoz metabolizması" başlıklı şekile bakınız.

3. **Yenidoğanda malnütrisyon, uzamış sarılık, katarakt, hepatosplenomegali ve amino asidürisi olan 8 aylık bir çocukta aşağıdakilerden hangisi düşünülür?** (Nisan-1988, Nisan-1991)

A) Sistinüri
B) Galaktozemi
C) Fenil ketonüri
D) Tirozinemi
E) Gaucher

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, klasik galaktozemiye ait temel klinik bulguların bilinmesidir.

- Galaktoz-1-fosfat, **UDP-galaktoza çevrilmeden glikolitik yola giremez.** Bu reaksiyonu **galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz** enzimi sağlar. Bu enzimin **otozomal resesif** bir hastalık neticesinde meydana gelen eksikliğinde **klasik galaktozemi** görülür;
  - ✓ **Galaktoz-1-fosfat** ve **galaktitolün** sinir dokusu, lens, karaciğer ve böbrek hücrelerinde **birikmesi ile doku hasarı, zeka geriliği** ve **katarakt** oluşumu görülür.
  - ✓ Bebekler, doğumda normal görünürler. **Sütle beslenmeden** hemen **sonra huzursuzluk, beslenme güçlüğü, kusma, kilo kaybı,** erken belirti olarak ortaya çıkar. Letarji görülebilir. **Sarılık** sıklıkla görülür. Uzamış fizyolojik sarılık gibidir. Bilirubin glukuronidasyonunun bozulmasına bağlıdır. **Erken dönemde hepatik harabiyet** oluşur. **Hepatomegali** erken bulgudur. Siroz gelişebilir.
  - ✓ Hepatik yetmezliğe bağlı protrombin eksikliği sonucu **deri** ve **mukoz membranlarda kanama oluşabilir,** albümin sentezinin eksikliğine bağlı olarak **jeneralize ödem** ve **asit** oluşabilir. **Biriken galaktitol kataraktan** sorumludur.
  - ✓ Böbrek tübüllerinin hasarına bağlı olarak **Fankoni sendromu** ve **hipofosfatemik raşitizm** gelişir. **Amino asitlerin idrarla atılımı** artmıştır. Ayrıca **hipoglisemi** ve **hipoglisemik konvülsiyonlar** oluşur.

4. **Sağlıklı doğan bir çocukta çocukta katarakt mevcut ise aşağıdakilerden hangisini düşünürsünüz?** (Eylül-1990, Eylül-2001)

A) Krabbe hastalığı
B) Aril sülfataz A eksikliği
C) Galaktokinaz eksikliği
D) Fruktokinaz eksikliği
E) Hipoparatiroidi

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, galaktokinaz eksikliğinin bilinmesidir.

- **D-galaktoz** ATP'nin fosfatının kullanıldığı ve **galaktokinazın** düzenlediği bir reaksiyon ile **galaktoz-1-fosfata** dö- nüşür.
- **Galaktokinaz eksikliğinde,** galaktozemi, galaktozüri ve klinik olarak **sadece katarakt** görülür. Diyetten **galaktoz kısıtlanmazsa** biriken galaktoz, **aldoz redüktaz** enziminin düzenlediği bir reaksiyon ile **galaktitol** üretimi gibi yan yollara sapar ve galaktitol birikimi **katarakta neden olur.**

5. **Aşağıdaki enzimlerden hangisi, fruktoz metabolizmasında görev almaz?** (Eylül-2014 Orijinal)

A) Fruktokinaz
B) Triozkinaz
C) Aldolaz B
D) Hekzokinaz
E) Fosfoglukomutaz

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> I. Glukokinaz
> II. Heksokinaz
> III. Aldolaz A
> IV. Fosfoglukomutaz
> V. Triozkinaz
>
> **Yukarıdaki enzimlerden hangisi veya hangilerinin fruktoz metabolizmasında rolü yoktur?** (Eylül-2014 BENZERİ)
>
> A) I, II, III
> B) II, III, V
> C) I, III, IV
> D) III, IV, V
> E) IV, V
>
> ***Doğru cevap: C***

Soruda fruktoz metabolizmasında görevli enzimlerin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Fruktozun **ana metabolizma yollarına girebilmesi için** önce **fosforile** edilmesi gerekir. Bu **heksokinaz** veya **fruktokinaz** tarafından sağlanır.
  - ✓ **Heksokinaz** vücutta pek çok heksozun fosforile edilmesinde rol oynar ancak **fruktoza karşı ilgisi azdır** (Km değeri yüksektir).
  - ✓ Fruktozun fosforilasyonunda **esas rolü fruktokinaz** üstlenir. Bu enzim **karaciğer, böbrek** ve **ince bağırsaklarda** bulunur ve fruktozu → fruktoz-1-fosfata çevirir.
- **Fruktoz-1-P, Aldolaz B** (fruktoz-1-fosfat aldolaz) tarafından **dihidroksiaseton fosfat** ve **D-gliseraldehide** yıkılır. Fruktoz metabolizması glukozunkine göre daha hızlıdır, çünkü fruktoz-1-fosfattan oluşan triozlar glikolizin düzenleyici basamağı olan fosfofruktokinaz basamağını atlar. **Aldolaz B** enzimi ise glukoz metabolizmasında görevlidir.

Fosfoglukomutaz, glikojen metabolizmasında görev alan bir enzimdir. **Glikojen fosforilaz tarafından** açığa çıkarılan **glukoz -1-P önce fosfoglukomutaz** tarafından **glukoz-6-P'a** çevrilir. Daha sonra da glukoz-6-P, glukoz-6- fosfataz ile serbest glukoza çevrilir.

"Fruktoz metabolizması" başlıklı şekile bakınız.

ALDOZ REDÜKTAZ
- Enzim, karaciğer, lens, sinir dokusu ve veziküla seminaliste bulunur.
- Artmış galaktitol lens protein yapısını bozarak katarakta neden olur.
- Artmış galaktitol lens protein yapısını bozarak katarakta neden olur.

GALAKTOKİNAZ EKSİKLİĞİ
- Galaktozemi ve Galaktozüriye neden olur.
- Diyette galaktoz bulunursa galaktitol birikimi görülür.
- Hastalarda sadece katarakt görülür.

KLASİK GALAKTOZEMİ
- Galaktoz 1-fosfat üridil transferaz eksik
- Otozomal resesif geçiş gösterir.
- Galaktozemi ve galaktozüri görülür.
- Galaktoz 1- fosfat ve galaktitolün sinir dokusu, Lens, karaciğer ve böbreklerde birikimi karaciğer hasarı,zeka geriliği ve katarakt oluşturur.
- Diyetten galaktoz ve laktozun uzaklaştırılması gerekir.

Galaktitol
$NADP^+$
$NADPH + H^+$
Aldoz redüktaz
GALAKTOZ
Galaktokinaz
Galaktoz 1-P
Glikojen sentezi
UDP-GLUKOZ
PP_i
β-galaktozidaz= Laktaz
ATP ADP
Glukoz
Galaktoz 1- fosfat üridiltransferaz
UDP-Glukoz pirosfosforilaz
Laktoz sentaz
LAKTOZ
UDP-GALAKTOZ
Glukoz 1- P
UTP
UDP
UDP-Heksoz 4- epimeraz
Fosfoglukomutaz
Glukoz 6- P
Glikolipidler
Glikoproteinler
Glikozaminoglikanlar
UDP-GLUKOZ
Glukoz 6-fosfataz (karaciğer)
Glikoliz
Glukoz

LAKTOZ ENTOLERANSI

3 tipi vardır:
1. Prematür yenidoğanlardan (geçici veya konjenital eksiklik)
2. İnce bağırsak çıkarılmasına bağlı sekonder eksiklik
3. Mukoza hücrelerinin hasarına bağlı eksiklik

- Vücut epimeraz reaksiyonu ile yeterli UDP-Galaktoz üretimi yapabilir. Glukoz ve galaktoz birbirlerini dördüncü karbonda epimerlerdir.
- Tedavide diyetten laktoz çıkarılmalıdır.

05s248

Galaktoz metabolizması

6. Karaciğerde fruktoz metabolizması çoğunlukla aşağıdaki tepkimelerden hangisi ile başlar? (Nisan-2012)

A) Heksokinaz ile birinci karbondan fosforilasyon
B) Heksokinaz ile altıncı karbondan fosforilasyon
C) Fruktokinaz ile birinci karbondan fosforilasyon
D) Fruktokinaz ile altıncı karbondan fosforilasyon
E) Glukokinaz ile birinci karbondan fosforilasyon

Doğru cevap: C

Soruda, glukoz ve fruktoz gibi altı karbonlu şekerlerin metabolizmasında görev alan enzimlerin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Fruktozun ana metabolizma yollarına girebilmesi için önce fosforile edilmesi gerekir. Bu **heksokinaz** veya **fruktokinaz** tarafından sağlanır.
  - **Heksokinaz** vücutta pek çok heksozun fosforile edilmesinde rol oynar ancak **fruktoza karşı ilgisi azdır** (Km değeri yüksektir).
  - Fruktozun fosforilasyonunda **esas rolü fruktokinaz** üstlenir. Bu enzim **karaciğer, böbrek** ve **ince bağırsaklarda** bulunur ve fruktozu, fruktoz-1-fosfata çevirir. Fruktoz-1-P, **Aldolaz B** tarafından dihidroksiaseton fosfat ve D-gliseraldehide yıkılır.

"Fruktoz metabolizması" başlıklı şekile bakınız.

7. Fruktoz metabolizmasının glukoz metabolizmasına göre daha hızlı olmasının nedeni hangi enzimin düzenlediği reaksiyonun atlanmasıdır? (Eylül-2013 Orijinal)

A) Fruktoz 1-fosfat aldolaz
B) Trioz kinaz
C) Fruktokinaz
D) Trioz fosfat izomeraz
E) Fosfofruktokinaz

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

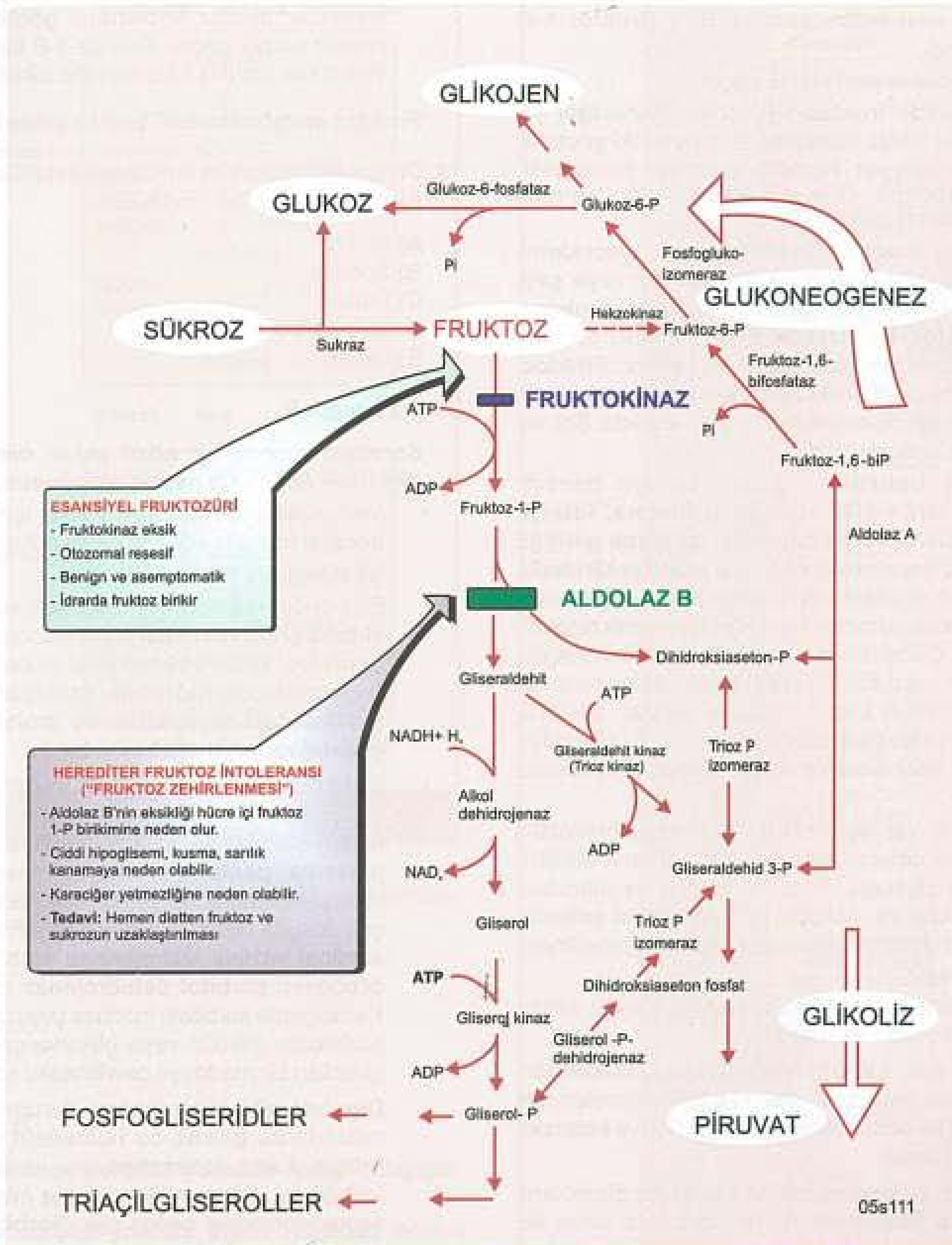
Karaciğer hücresinde fruktokinaz enzimi ile fosforillenen fruktoz glikolize dahil olduğunda, glikolizde atlanan düzenleyici enzimler hangi seçenekte doğru olarak verilmiştir? (Eylül-2013 BENZERİ)

A) Glukokinaz, Pirüvat kinaz
B) Fosfofruktokinaz-1, Pirüvat kinaz
C) Glukokinaz, Fosfofruktokinaz-1
D) Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz, Fosfogliserat kinaz
E) Glukokinaz, Fosfogliserat kinaz

Doğru cevap: C

Sorunun amacı; Fruktoz ile glukoz metabolizmasında görev alan bazı enzimlerin ve fruktoz metabolizmasında oluşan dihidroksiaseton fosfatın, glikolizin düzenleyici basamağı olan fosfofruktokinaz I'den daha aşağıdan glikolitik yola girdiğinin bilinmesidir.

- Fruktozun **ana metabolizma yollarına girebilmesi için** önce **fosforile** edilmesi gerekir. Bu **heksokinaz** veya **fruktokinaz** tarafından sağlanır.
- **Heksokinaz** vücutta pek çok heksozun fosforile edilmesinde rol oynar ancak **fruktoza karşı ilgisi azdır** (Km değeri yüksektir).
- Fruktozun fosforilasyonunda **esas rolü fruktokinaz** üstlenir. Bu enzim **karaciğer, böbrek ve ince bağırsaklarda** bulunur ve fruktozu, fruktoz 1-fosfata çevirir.
- Fruktoz-1-P, **Aldolaz B** tarafından **dihidroksiaseton fosfat** ve **D-gliseraldehite** yıkılır ve üç karbonlu şeker.
- **Fruktoz metabolizması** glukozunkine göre daha **hızlıdır**, çünkü fruktoz-1-fosfattan oluşan triozlar **glikolizin düzenleyici basamağı** olan **fosfofruktokinaz** basamağını **atlar**.



Fruktoz metabolizması

- **A, B, C seçeneklerinde görevli enzimler** fruktoz metabolizmasında görevlidir. Bu enzimler fruktoz metabolizmasında atlanmamaktadır. **Trioz fosfat izomeraz** enzimi glikolizde görevli olup, gliseraldehit-3-fosfat ve gliseraldehit-3-fosfatı birbirine dönüştürmektedir.

8. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin eksikliği herediter fruktoz intoleransına yol açar? (Eylül-2015 Orijinal)

A) Aldolaz B
B) Fruktokinaz
C) Sükraz
D) Fruktoz-1,6-bifosfataz
E) Fosfoglukoizomeraz

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Olgun meyve yediğinde kusma-bulantı gelişen hastada yapılan inceleme sonucunda Aldolaz-B enziminin eksik olduğu görülüyor.

Aşağıdaki hastalıklardan hangisini düşünürsünüz? (Eylül-1990, Eylül-2015 BENZERİ)

A) Galaktozemi
B) İzomaltaz- Sukraz eksikliği
C) Trehalaz eksikliği
D) Herediter fruktoz intoleransı
E) Laktoz intoleransı

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, herediter fruktoz intoleransına ait temel klinik bulguların bilinmesidir.

- **Herediter fruktoz intoleransı;**
  - ✓ Eksik olan enzim **aldolaz B**'dir **(fruktoz-1-P aldolaz).**
  - ✓ Otozomal resesif olarak geçer.
  - ✓ Hücrelerde **fruktoz-1-P birikir. Karaciğer** ve **böbrek** tübülü hücrelerinde **toksik etki gösterir.** Ayrıca glikojen fosforila enziminin kompetetif inhibitörüdür. Glikojen glukoza dönüşemez, hipoglisemi gelişir.
  - ✓ Bu ağır hastalık, fruktoz içeren yiyeceklerin alınmasıyla ortaya çıkar. **Fruktoz** veya **çay şekeri,** bebeğin diyetine konulur konulmaz **semptomlar ortaya çıkar.** Erken dönem klinik belirtiler galaktozemiye benzer. **Fruktoz alındıktan 20 dakika sonra hipoglisemi** gelişir. Oral fruktoz tolerans testi yapılmamalıdır. Şok ve ölümle sonuçlanabilir.
  - ✓ **Klinik belirtiler,** galaktozemiye benzer. Hastalarda **kilo alamama, kusma, letarji, irritabilite, konvülsiyonlar, büyüme geriliği, sarılık, hepatomegali, ödem** ve **asit şeklindedir.** Böbrek tübüllerinin tutulmasına bağlı olarak Fanconi sendromu oluşur. Hipofosfatemik raşitizm gelişir. Çocukların memeden kesilmesi sırasında diyete sukrozun yavaş yavaş eklenmesiyle sendromun kronik tablosu oluşur. **Şekerli yiyeceklerden tiksinme** görülür. Hastalar tedavi edilmezse **karaciğer sirozu** veya fibrozu oluşur.
  - ✓ Laboratuvar açısından; fruktozemi, fruktozüri, albüminüri, amino asidüri, hiperfosfatüri, hipofosfatemi, hepatik enzim ve bilirubin yüksekliği vb. görülür. Tanı, **idrardaki şekerin kromatografi ile fruktoz** olduğunun gösterilmesi ile konulur.
  - ✓ **Tedavide** fruktoz diyetten çıkarılır. Meyve, sebze ve çay şekeri verilmez.
- **Galaktozemi; galaktoz-1-fosfat** ve **galaktitolün** sinir dokusu, lens, karaciğer ve böbrek hücrelerinde **birikmesi ile doku hasarı, zeka geriliği** ve **katarakt** oluşumu görülür.
- **İzomaltaz- sükraz** ve **laktaz eksikliği; disakkarit intolerans** tablolarıdır. Bu iki hastalıkta sırası ile yemek şekeri olan sukroz ve süt şekeri olan laktoz diyetle alındığında, **osmotik daire** ve **solunum havasında hidrojen artışı** görülür.

9. Esansiyel fruktozüride eksik olan enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1991)

A) Fruktoz-1, 6- bifosfataz
B) Aldolaz B
C) Fosfoheksoz izomeraz
D) Fosfofruktokinaz
E) Fruktokinaz

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, esansiyel fruktozürinin bilinmesidir.

- Fruktozun ara metabolizma yollarına girmesini sağlayan **fruktokinaz** yokluğunda, benign asemptomatik, bir hastalık olan **esansiyel fruktozüri** görülür.
- Fruktoz -1-P aldolaz (aldolaz B) eksikliğinde, herediter fruktoz intoleransı görülür. Otozomal resesif olarak geçer. Fruktoz-1-P birikir. Karaciğer ve böbrek tübulus hücrelerinde toksik etki gösterir.

"Fruktoz metabolizması" başlıklı şekile bakınız.

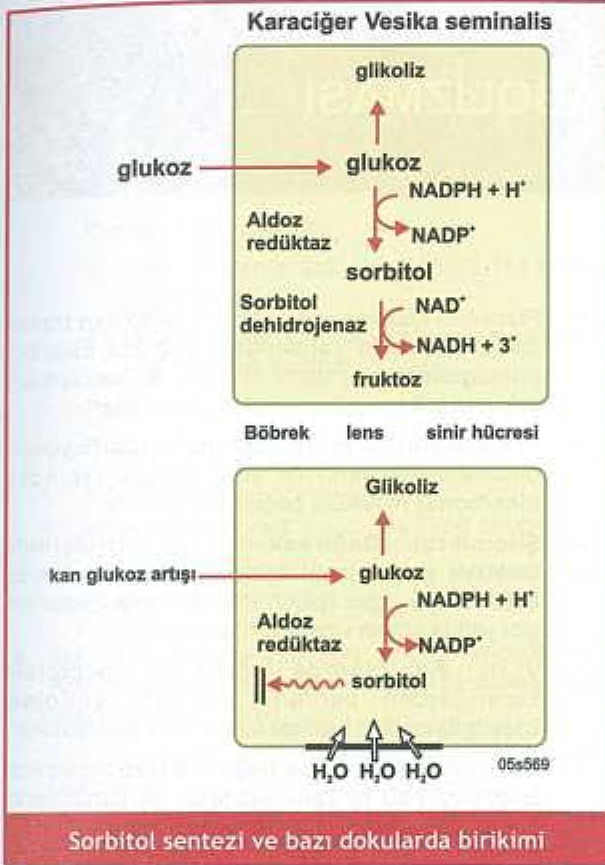
10. Diyabetik kataraktta lenste aşağıdakilerden hangisi birikir? (Eylül-1993, Eylül-2012)

A) Glukoz
B) Sorbitol
C) Fruktoz
D) Galaktoz
E) Laktoz

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, bir alkol şeker olan sorbitolün diyabetik katarakta neden olduğunun bilinmesidir.

- Monosakkaritlerin çoğu hücre içine girmesi ile beraber fosforile edilir. Bu yolla onların hücre içinde tutulması sağlanmış olur.
- Bir monosakkaritin metabolize edilmesinde diğer yol, **aldehit grubunun indirgenerek** onun **poliol** haline çevrilmesi ve ilave bir hidroksil grubu kazanmasıdır. Bu, molekülün **hidrofilik özelliğini arttırırarak** çevresindeki suyu arttırır ve **molekülün zarları geçebilme yeteneği kaybolur.**
- **Sorbitol sentezi; aldoz redüktaz** glukozu redükleyerek **sorbitol (glukitol)** oluşumuna neden olur. Bu enzim lens, retina, eritrosit, böbrek, plasenta, periferik sinirlerin schwann hücreleri, vesica seminalis ve yumurtalık hücreleri gibi pek çok dokuda bulunur. Karaciğer, yumurtalık, sperm, seminal vezikül hücrelerinde sorbitolü **fruktoza** oksitleyen **sorbitol dehidrojenaz** enzimi bulunur. Karaciğerde sorbitolü fruktoza çeviren yol, besinsel sorbitolün glikoliz veya glikoneogenez yollarına girebilen bir maddeye çevrilmesini sağlar.
- **Diyabet** gibi hiperglisemi durumlarında büyük miktarlarda glukoz bu hücrelerin içine girebilir. Artmış glukoz konsantrasyonu ve yeterli NADPH varlığında, aldoz redüktaz fazla miktarda sorbitol sentezlenmesine neden olur. **Sorbitol** glukoz gibi **membranları kolayca geçemez** ve **hücre içinde hapsolur.**
- Sorbitol dehidrojenazın olmadığı veya az olduğu **retina, böbrek, sinir hücrelerinde** bu artış çoktur. Sonuçta sorbitol bu hücrelerde birikir, ozmotik aktivitesi yüksek olan bu madde su çekerek hücrenin şişmesine neden olur.
- **Diyabette görülen bazı patolojik değişiklikler,** örneğin **katarakt oluşumu, periferal nöropati, nefropati** ve **retinopatiye** yol açan damarsal sorunlar **sorbitol birikimine** bağlanır.
- **Galaktoz** metabolizmasında görülen aksaklıklarda biriken **galaktitol** de **katarakta** yol açmaktadır.



Sorbitol sentezi ve bazı dokularda birikimi

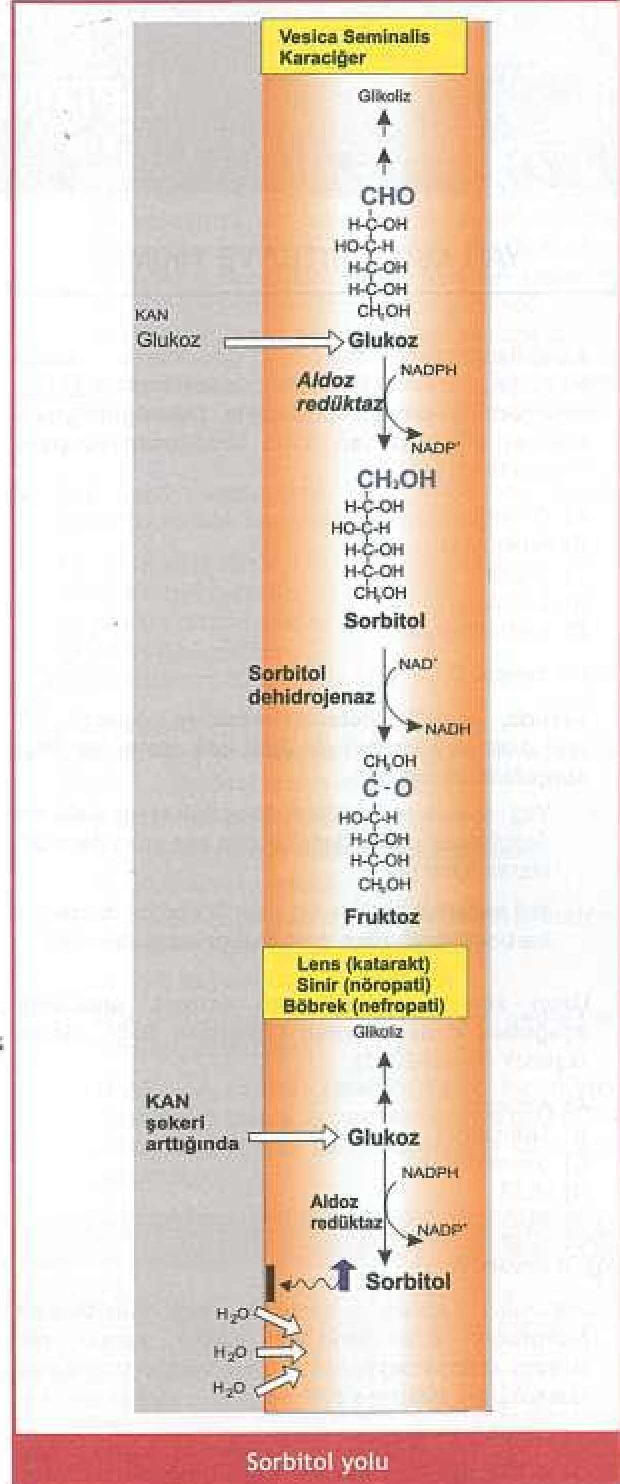
11. Glukoz, sorbitol yolunda aşağıdaki ürünlerden hangisine dönüşür? (Eylül-2012)

A) Galaktoz
B) Fruktoz
C) Glukuronat
D) Askorbat
E) Mannoz

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, sorbitol yolunda hangi bileşiğin oluştuğunun bilinmesidir.

- **Glukoz** sorbitol yolunda **aldoz redüktaz** enzimi tarafından **önce sorbitole indirgenir**. Bu basamakta **NADPH** kullanılır, enzim birçok dokuda bulunur. **Sorbitol** daha sonra karaciğer, over, seminal veziküller ve sperm hücrelerinde bulunan **sorbitol dehidrojenaz** ile **fruktoza çevrilir**. Fruktoz bu dokularda enerji kaynağı olarak kullanılır.
- **Galaktoz**, UDP heksoz-4-epimeraz enzimi ile glukozdan sentezlenebilir.
- UDP-glukozun, UDP-glukoz dehidrojenaz enzimi ile 6. karbonundan oksidasyonu sonucu **glukuronik asit** oluşur.
- **Askorbik asit**, üronik asit yolunda **D-glukuronik asitten** sentezlenir.
- **Mannoz** glukozun C-2 epimeridir ve glikoproteinlerin önemli bir bileşenidir. Diyette çok az mannoz bulunur. Hücre içi **mannoz, fruktozdan** sentezlenebilir.



Sorbitol yolu

Fruktoz - Galaktoz ve Laktoz Metabolizması İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Klasik galaktozemide hangi enzim eksiktir...**
   Galaktoz-1-fosfata üridil transferaz
2. **Fruktoz 1-fosfatın aldolaz B ile oluşan moleküller...**
   Giseraldehit - Dihidroksiaseton-fosfat

Karbonhidratlar



LİPİT METABOLİZMASI

YAĞ ASİT SENTEZ VE YIKIMI

1. Aşağıdakilerden hangisi çocuklarda enerji kaynağı olarak kullanılan bileşiklerden en çok indirgenmiş olması nedeniyle (bileşiğin gramı başına) diğerlerinden daha fazla enerji sağlar? (Nisan-1997)

A) Protein
B) Amino asit
C) Yağlar
D) Etanol
E) Karbonhidratlar

Doğru cevap: C

Soruda, enerji metabolizmasında önemli bir yeri olan yağ asitleri ile ilgili çok temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- Yağ dokularında nötral **triaçilgliserol** şeklinde depolanmış yağ asitleri vücudun **ana yakıt depoları** olarak işlev görür.
- Yağ asitlerinin oksidasyonundan **9 kcal/gr, protein** ve **karbonhidratlardan** ise **4 kcal/gr** enerji elde edilir.

2. Uzun zincirli serbest yağ asitleri, plazmada aşağıdaki moleküllerden hangisine bağlı olarak taşınır? (Nisan-2013)

A) Albümin
B) Transferrin
C) Şilomikron
D) VLDL
E) HDL

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, serbest yağ asitlerinin hidrofobik özelliklerinden dolayı kanda tek başına dolaşamayacakları ve albümin tarafından taşındığının bilinmesidir.

- **Bir yağ asidi;**
  - ✓ **Amfipatik** (**hidrofilik** ve **hidrofobik** bölgelere sahip olma) özelliktedir. Terminal karboksil grubu bulunan bir hidrokarbon zincirinden oluşur.
  - ✓ Fizyolojik pH'da, pKa değeri 4,8 olan **karboksil grubu** $-COO^-$ şeklinde iyonize olur. Anyonik grubun **suya karşı ilgisi vardır**.
  - ✓ Bununla birlikte **uzun zincirli serbest yağ asitlerinde hidrofobik kısım baskın**dır. Bu moleküller **suda çözünmezler** ve dolaşımda taşınmak için **albümine** bağlanmak zorundadırlar.
- Plazmada bulunan yağ asitlerinin **% 90'dan fazlası lipoproteinlerin yapısındaki** yağ asit esterleri (triaçilgliserol, kolesterol esterleri ve fosfolipitler) şeklinde bulunur.
- **Transferrin; Demirin taşınmasında** fizyolojik öneme sahip olup iki adet Fe^{+3} ve bir adet **bikarbonat** molekülü bağlayabilmektedir.
- **Şilomikron; Bağırsak** mukoza hücrelerinde üretilirler ve **besinsel triaçilgliserol, kolesterol esterleri** ve diğer lipitleri (örneğin; retinil esterleri gibi yağda eriyen vitaminleri) taşırlar.
- **VLDL; Karaciğerde** üretilir. Bu lipoprotein karaciğerden periferik dokulara **endojen triaçilgliserolleri** taşımak üzere işlev görmektedir.
- **HDL; Karaciğer** ve **ince bağırsaklarda** sentezlenir. Ekzositoz yolu ile kana salınırlar. Bu partiküllerin birkaç tane önemli fonksiyonu mevcuttur;
  - ✓ **Apo C-2** ve **E'nin** dolaşımdaki **deposu** olup şilomikron ve VLDL'ye verilmesini sağlar.
  - ✓ **Ekstrahepatik dokulardan serbest kolesterolü toplar** ve esterleştirir.
  - ✓ **Kolesterol esterlerini, HDL'den → VLDL'ye** kolesterol ester transfer proteini sayesinde yer değiştirme reaksiyonu ile **transfer eder.**
  - ✓ **Kolesterol esterlerini karaciğere taşır.**

3. Aşağıdakilerden hangisi esansiyel, 3 bağı olan ve 18 karbonlu omega 3 yağ asididir? (Eylül-2013 Orijinal)

A) Alfa-linolenik asit
B) Araşidonik asit
C) Palmitoleik asit
D) Oleik asit
E) Linoleik asit

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi omega (ω-3) ailesinde yer alan yağ asitlerinden biridir?** (Eylül-2007, Eylül -2013 BENZERİ)
>
> A) Alfa-linolenik asit
> B) Linoleik asit
> C) Oleik asit
> D) Palmitoleik asit
> E) Elaidik asit
>
> *Doğru cevap: A*

Soruda, yağ asitlerinin sınıflandırılması ile ilgili çok temel bir bilginin yani linolenik asidin omega-3 yağ asidi olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- **Linoleik asit (18:2;Δ 9-12);**
  - ✓ **Omega-6** yağ asiti olup **bitkisel** yağlarda bulunur.
  - ✓ **LDL** ve **HDL** kolesterolü **azaltır**.
  - ✓ LDL kolesterolü düşürmesiyle koruyucudur ancak HDL'yi azalttığı için bu etkisi gölgelenmektedir.
- **Omega-3 yağ asitleri;**
  - ✓ **Alfa- linolenik asit** (18:3;Δ9-12-15) **bitkisel yağlarda** bulunur.
  - ✓ **Doksohekzaenoik asit** ve **eikozapentaenoik asit** ise **balık yağında** bulunur.
- **Palmitoleik asit**..................ω-7
- **Oleik asit** ω-9
- **Linoleik asit** ω-6
- **Alfa- linolenik asit** ....ω-3 yağ asitidir.

"Memeli dokularındaki önemli yağ asitleri" başlıklı tabloya bakınız.

4. Yağ asitlerinin sentezi için mitokondrideki asetil-KoA'nın karbon iskeleti hangi formda sitoplazmaya taşınır? (Nisan-2000)

A) Okzaloasetat B) Alfa-ketoglutarat
C) Pirüvat D) Sitrat
E) Gliseraldehit-3-fosfat

Doğru cevap: D

Soruda, yağ asit sentezi için mitokondride bulunan asetil-KoA'nın sitoplazmaya direkt geçemediği ve karbonlarının taşınmasında sitratın kullanıldığı bilgisi sorgulanmaktadır.

- **Yağ asit sentezinin sitozolde** başlayabilmesi **için** mutlaka dört şeye ihtiyaç vardır;
  - ✓ **Asetil-KoA**
  - ✓ CO_2 (genellikle **bikarbonat** formunda)
  - ✓ **ATP**
  - ✓ **NADPH**
- **Mitokondriyal asetil-KoA**, başlıca **dört kaynaktan** elde edilir;
  - ✓ Pirüvatın oksidatif dekarboksilasyonundan
  - ✓ Yağ asitlerinin yıkımından
  - ✓ Keton cisimlerinin yıkımından
  - ✓ Amino asitlerin yıkımından
- Yağ asit sentezinde **ilk basamak asetat birimlerinin**, mitokondriyal asetil-KoA'dan sitozolde bulunan **sitozolik asetil-KoA'ya transfer edilmesidir. Asetil- KoA'nın** koenzim A kısmı mitokondri membranından geçemez, sadece **asetil kısmı sitrat şeklinde sitozole** taşınır.

"Mitokondriyal asetil-KoA'nın karbonlarını sitoplazmaya sitrat şeklinde taşınması" başlıklı şekile bakınız.

5. Yağ asit sentezinde hız kısıtlayıcı enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1990)

A) Açil-KoA sentetaz
B) HMG-KoA redüktaz
C) Asetil-KoA karboksilaz
D) HMG-KoA sentaz
E) Metilmalonil-KoA karboksilaz

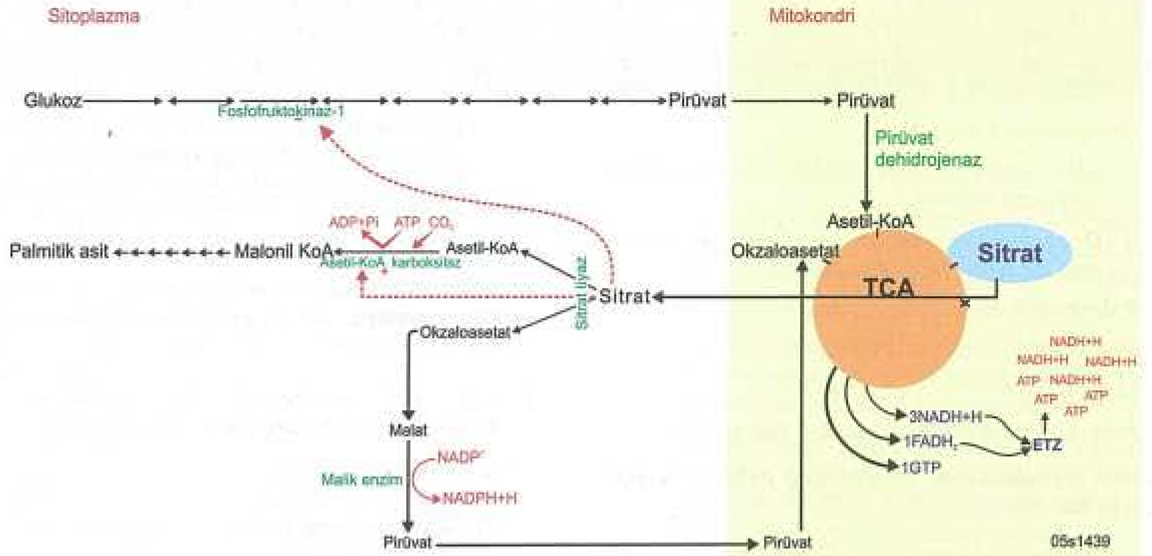
Doğru cevap: C

Soruda, yağ asit sentezi ile ilgili çok temel bir bilginin bilinmesi istenmektedir.

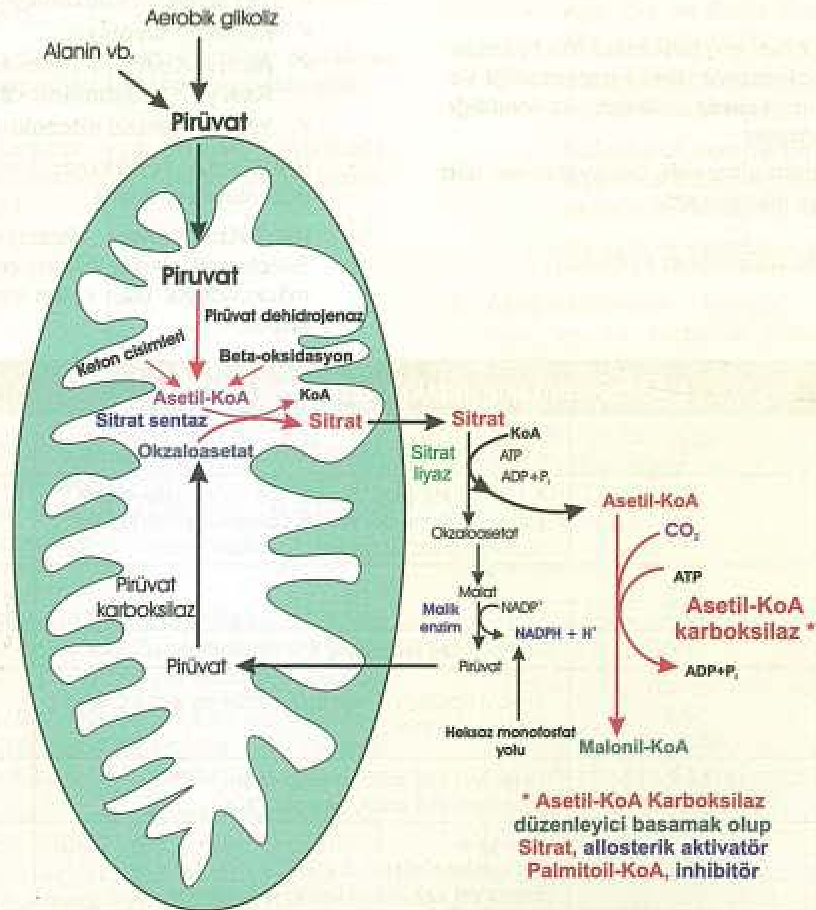
- **Asetil-KoA karboksilaz;**
  - ✓ Yağ sentezinin **düzenleyici enzimi**dir.
  - ✓ Koenzimi **biyotin**dir.
  - ✓ **Asetil-KoA'nın** karboksillenerek **malonil-KoA'ya dönüşümünü katalizler.**
  - ✓ Yağ asit sentezi **sitozolde** olur.
- **HMG-KoA redüktaz;** kolesterol sentezinde düzenleyici enzimdir.
- **HMG-KoA sentaz;** karaciğerde iki formu vardır. Sitoplazmik olan kolesterol sentezinde görevli iken, mitokondriyal olan keton sentezinde düzenleyici enzimdir.

Memeli dokularındaki önemli yağ asitleri

Yaygın Adı	Yapı	İşlevsel önemi	Erime noktası
Bütirik asit Kaprik asit	3:0 10:0	4-10 C'lu yağ asitleri sütte bol bunlar şilomikron yapısına girmeyip, portal dolaşıma girebilen tek lipit formudur. Steatoreli hastalara verilir.	-
Laurik asit Miristik asit	12:0 14:0		43.5 54.4
Palmitik asit	16:0	De-novo yağ sentezinin son ürünüdür.	62.8
Palmitoleik asit Stearik asit Oleik asit	16:1 (9) 18:0 18:1 (9)	Yapısal lipitler ve triaçilgliseroller en az 16 C'lu yağ asitleri içerirler.	1.0 69.6 13
Linoleik asit Linolenik asit	18:2 (9,12) 18:3 (9,12,15)	Esansiyel yağ asidi, omega-6'dır. Esansiyel yağ asidi, omega-3'tür.	-11.0 -11.2
Araşidonik asit	20:4 (5,8,11,14)	Omega-6 Prostaglandinlerin öncüsü, Esansiyel yağ asitlerinden sentezlenir.	-49.5
Lignoserik asit Nervonik asit	24:0 24:1 (15)	Serebrozidlerin bileşenidir.	- -



Mitokondriyal asetil-KoA'nın karbonlarını sitoplazmaya sitrat şeklinde taşınması



Yağ asit sentezi ve asetil-KoA karboksilaz

- **Açil-KoA sentaz (tiyokinaz);** yağ asitlerinin aktivasyonunda görevlidir.

"Yağ asit sentezi ve asetil-KoA karboksilaz" başlıklı şekile bakınız.

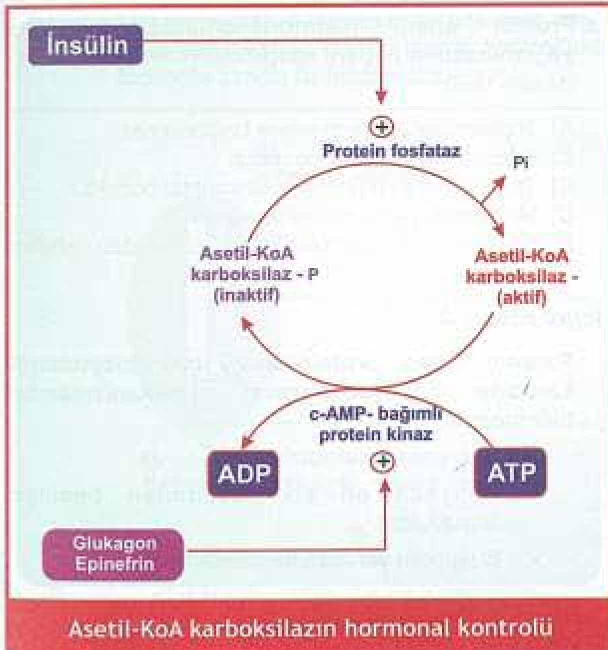
6. Asetil-KoA karboksilaz enzimini aktive ederek yağ asit sentezini arttıran aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül- 2000)

A) İnsülin
B) Glukagon
C) Kortikosteroit
D) Adrenalin
E) ACTH

Doğru cevap: A

Soruda, yağ asit sentezinin düzenleyici enzimi olan asetil-KoA karboksilazın üzerinde insülinin aktive edici etkinliğinin bilinmesi istenmektedir.

- **Yağ asiti sentezi;**
  - ✓ Yapıldığı başlıca yer **karaciğerdir.**
  - ✓ İlk enzim **asetil-KoA karboksilaz** olup hız kısıtlayıcıdır.
  - ✓ **Asetil-KoA'dan malonil-KoA** sentezini katalizler.
  - ✓ **İnsülin** bu enzimi **aktive ederek** yağ asiti sentezini arttırırken, anti insülinikler bu enzimi inhibe ederler.



Asetil-KoA karboksilazın hormonal kontrolü

7. Yağ asit biyosentezinde rol alan aşağıdaki enzimlerden hangisi yağ asit sentaz sisteminde <u>bulunmaz</u>? (Eylül- 2012)

A) Enoil redüktaz
B) Keto açil redüktaz
C) Malonil-KoA transaçilaz
D) Asetil-KoA karboksilaz
E) Asetil-KoA asetiltransaçilaz

Doğru cevap: D

Soruda, yağ asit sentezinde görevli enzimler olan asetil-KoA karboksilaz ve yağ asit sentaz kompleksinin ayrı ayrı enzimler olduğu bilgisi sorgulanıyor.

- **Asetil-KoA karboksilaz;**
  - ✓ Yağ asit sentezinde **düzenleyici enzim** olup **asetil-KoA'yı malonil-KoA'ya çevirir.**
  - ✓ Bu basamakta biyotin, CO_2 ve ATP kullanılır.
  - ✓ Oluşan malonil-KoA'lar daha sonra yedi katalitik alt birimden oluşan yağ asit sentaz kompleksine aktarılır. Yağ asit sentezindeki bu temel bilgilerin bilinmesi ile soru kolaylıkla çözülebilir.
- Soruda **yağ asit sentaz kompleksindeki enzimlerin** isimlerinin bilinmesi amaçlanmamaktadır. Asetil-KoA karboksilazın yağ sentezinde düzenleyici enzim olduğu ancak yağ asit enzim kompleksinde görevli olmadığının bilinmesi istenmektedir.

"Asetil-KoA karboksilaz ve yağ asit sentaz kompleksi" başlıklı şekile bakınız.

8. Doymamış yağ asitleri sentezi ve elongasyonunda aşağıdaki vitaminlerden hangisinin rolü <u>yoktur</u>? (Eylül-2016 Orijinal)

A) Biyotin
B) Pantotenik asit
C) Nikotinik asit
D) Tiyamin
E) Riboflavin

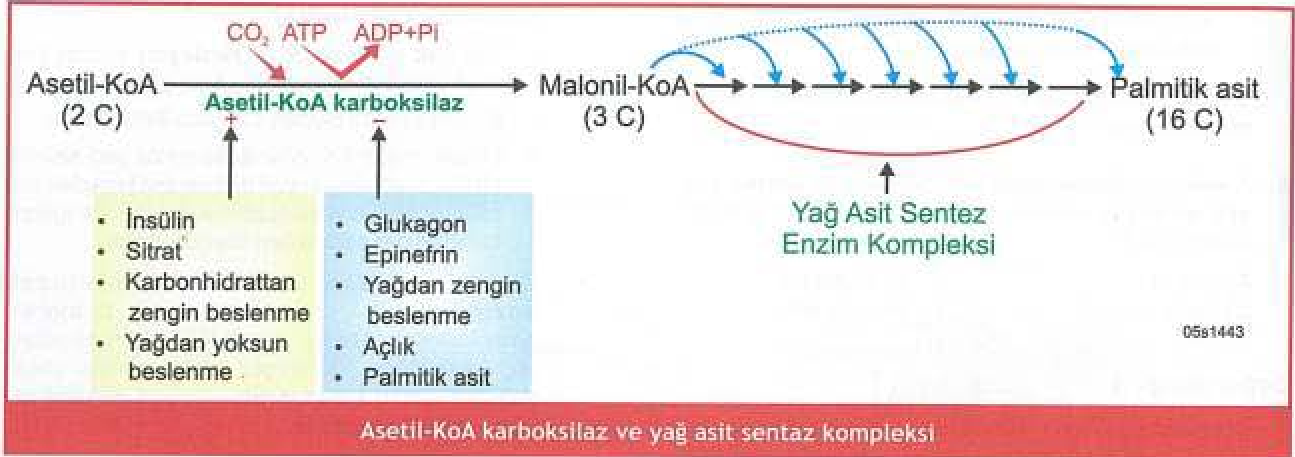
Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Yağ asitlerinin sentezi, zincir uzaması ve çifte bağların eklenmesinde hangi koenzim görev <u>almaz</u>?** (Eylül-2016 BENZERİ)
>
> A) Biyotin
> B) NADPH
> C) FADH2
> D) Tiyamin pirofosfat
> E) 4-Fosfopantotein
>
> ***Doğru cevap: D***

Yağ asit sentezini bütünüyle ve ayrıntısıyla bilmeyi gerektiren detay bir sorudur.

- **Yağ asitlerinin sentezi;**
  - ✓ **Sitozolde** gerçekleşmektedir.
  - ✓ Sitozolik asetil-KoA'nın kaynağı **sitrattır.**
  - ✓ Sitozolik asetil-KoA, **ATP gerektiren** ve koenzim olarak **biyotini** kullanan bir enzim olan **asetil-KoA karboksilazın** düzenlediği bir reaksiyon ile **malonil-KoA'ya** çevrilir. Bu karboksilasyon basamağı yağ asidi sentezinde **düzenleyici basamağı** oluşturur.
  - ✓ Memelilerde **yağ asit sentaz enzim kompleksi** her bir monomeri üzerinde **yedi enzim** bulunduran dimer şeklinde bir polipeptittir. Bu enzimler;
    - Asetil-KoA asetil transaçilaz
    - Malonil-KoA transaçilaz
    - β-ketoaçil sentaz
    - β-ketoaçil redüktaz
    - β-hidroksiaçil dehidrataz
    - Enoil redüktaz
    - Palmitoil tiyoesteraz
  - ✓ Yağ asit sentaz enzim kompleksinde **NADPH kullanılan basamaklar;**

Lipit Metabolizması



Asetil-KoA karboksilaz ve yağ asit sentaz kompleksi

- **β–ketoaçil redüktaz** ve **enoil redüktaz** basamaklarıdır.

✓ **4'-Fosfopantotein, pantotenik asitin sisteinle birleşmiş** aktif bir türevi olup, yağ asit sentezinde asetil ve **açil taşıyıcı protein** olarak **açil gruplarını üzerinde taşır.** Pantotenik asit ayrıca **koenzim A**'nın bir parçasıdır.

✓ Sitozoldeki yağ asit sentaz kompleksinin normal koşullarda **son ürünü palmitik asit**tir.

✓ **16 karbon**dan **daha uzun zincirli yağ asitlerinin sentezi** palmitik asite **iki karbonluk** birimlerin eklenmesi ile **düz endoplazmik retikulum**da gerçekleşir.

✓ Yağ asitlerinin zincir uzaması ve çifte bağların eklenmesinde (desatürasyon) rol alan enzimlerden biri sitokrom b5 redüktazdır. Bu enzim FAD'ye bağımlıdır. Bu nedenle yağ asitlerini çifte bağlar ekleyerek doymamış hale getirirken **riboflavin** de gerekmektedir.

- Tiyaminin biyolojik aktif şekli olan tiyamin pirofosfat (TPP), tiyamine ATP'den bir pirofosfat grubunun transferiyle oluşur. **TPP;**

✓ **α-keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonunda görevlidir;**

- **Pirüvat dehidrojenaz**
- **α-Ketoglutarat dehidrojenaz**
- **Dallı zincirli α-ketoasit dehidrojenaz** gibi enzimler

✓ **Transketolaz** reaksiyonunda koenzim olarak rol oynar.

- Sonuç olarak **doymamış yağ asitlerinin sentez** ve **elongasyonunda** (zincir uzaması); Biyotin, niasin, pantotenik asit ve riboflavin kullanılırken, **tiyamine ihtiyaç yok**tur.

9. Dolaşımdaki yağ asitleri hücre içine hangi mekanizma ile taşınır? (Eylül-2002)

A) Aktif transport ile
B) Pasif difüzyon ile
C) Karnitin-açil-karnitin ile
D) Kolaylaştırılmış difüzyon ile
E) Sodyum iyonu ile yer değiştirerek

Doğru cevap: E

Soruda, yağ asitlerinin dolaşımdan hücreye alınmasında kullanılan mekanizma sorgulanmaktadır.

- **Serbest yağ asitleri** yağ hücrelerinin membranlarından geçerek **plazma albüminine bağlanırlar.** Yağ asit- albümin kompleksi hedef dokuya gelince plazma membranında ayrılır.
- Serbest yağ asiti, bir **yağ asit taşıyıcı membran proteine** bağlanır ve **sodyumla birlikte kotransport** şeklinde **plazma membran**ından sitozole taşınır.

10. Protein enerji malnütrisyonunda, karaciğer yağlanmasının nedeni aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1990)

A) Trigliseritler apoproteinlere bağlanamaz.
B) Trigliseritlerin yapısı bozuktur.
C) Yağ asitlerinin mitokondride sentezi bozuktur.
D) Mitokondri yapısı bozulmuştur.
E) Trigliseritlerin gastrointestinal sistemden emilimi artmıştır.

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, protein enerji malnütrisyonunda karaciğer yağlanmasının mekanizmasının bilinmesidir.

- **Protein enerji malnutrisyonu;**

✓ Dünyada en sık rastlanılan besinsel bozukluktur.

✓ Bu grupta yer alan hastalıklardan;

✓ **Kwashiorkor**, daha çok **protein yetmezliğine** bağlı gelişen bir tablodur.

✓ **Marasmus** ise **enerji yetmezliğine** bağlı gelişir.

✓ Protein azlığına bağlı olarak karaciğerde protein sentezi bozulur ve **apolipoproteinler sentezlenemez**

✓ Apolipoproteinler azaldığı için **trigliseritler ile birleşemez** ve **VLDL** gibi lipoproteinler **oluşamaz.**

✓ Sonuç olarak **lipitler karaciğerden kana karışamadığı için triaçilgliseroller karaciğerde** birikir. Bu yüzden protein eksikliğinin olduğu beslenme bozukluklarında (Kwashiorkor) karaciğerde yağlanma ve hepatomegali gelişir.

11. Yağ dokusunda lipoliz sırasında aşağıdakilerden hangisi hız sınırlayıcı enzimdir? (Nisan-1996)

A) Lipoprotein lipaz
B) Hepatik lipaz
C) Gliserol kinaz
D) Açil-KoA sentetaz
E) Hormona duyarlı triaçilgliserol lipaz

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, yağ yıkımının düzenleyici enzimi olan hormona duyarlı lipazın bilinmesidir.

- Yağ dokusunda nötral triaçilgliserol şeklinde depolanmış yağ asitleri **vücudun ana yakıt depoları** olarak işlev görür.
- Yağ asitlerinin oksidasyonundan **9 kcal/gr**, protein ve karbonhidratlar için bu değer 4 kcal/gr **enerji elde** edilir.
- **Depolanmış yağların mobilizasyonu;**
  - ✓ Yağ asitlerinin ve gliserolün, **triaçilgliserolden hidroliz yolu ile ayrılması ile başlar**.
  - ✓ Bu işlemi düzenleyen enzim **hormona duyarlı lipazdır**.
  - ✓ **Hormona duyarlı** (özellikle epinefrin ↑) **lipaz**, cAMP'ye bağımlı protein kinaz tarafından **fosforile** edildiği zaman **aktifleşir.**
  - ✓ Yağ sentezinin düzenleyici enzimi olan **asetil-KoA karboksilaz** ise hormonal kontrolünde **fosforile** olması ile **inhibe** olur.
  - ✓ Anti insülinik hormonları etkisi ile **cAMP aracılı kaskat aktifleşirse** yağ asit sentezi dururken, **triaçilgliserol yıkımı başlar.**
- **Lipoprotein lipaz**, dokuların kapiller endotelinde bulunur. Şilomikron ve çok düşük dansiteli lipoproteinin (VLDL) taşıdığı triaçilgliserollerin yıkımında görevlidir.
- **Gliserol kinaz**, serbest gliserolün gliserol fosfata dönüşümünde görevlidir. Bu reaksiyo ATP'ye ihtiyaç duyar.
- **Açil-KoA sentetaz**, yağ asitlerinin aktivasyonunda görevlidir.

"Triaçilgliserol yıkımı ve yağ asitlerinin beta-oksidasyonu" başlıklı şekile bakınız.

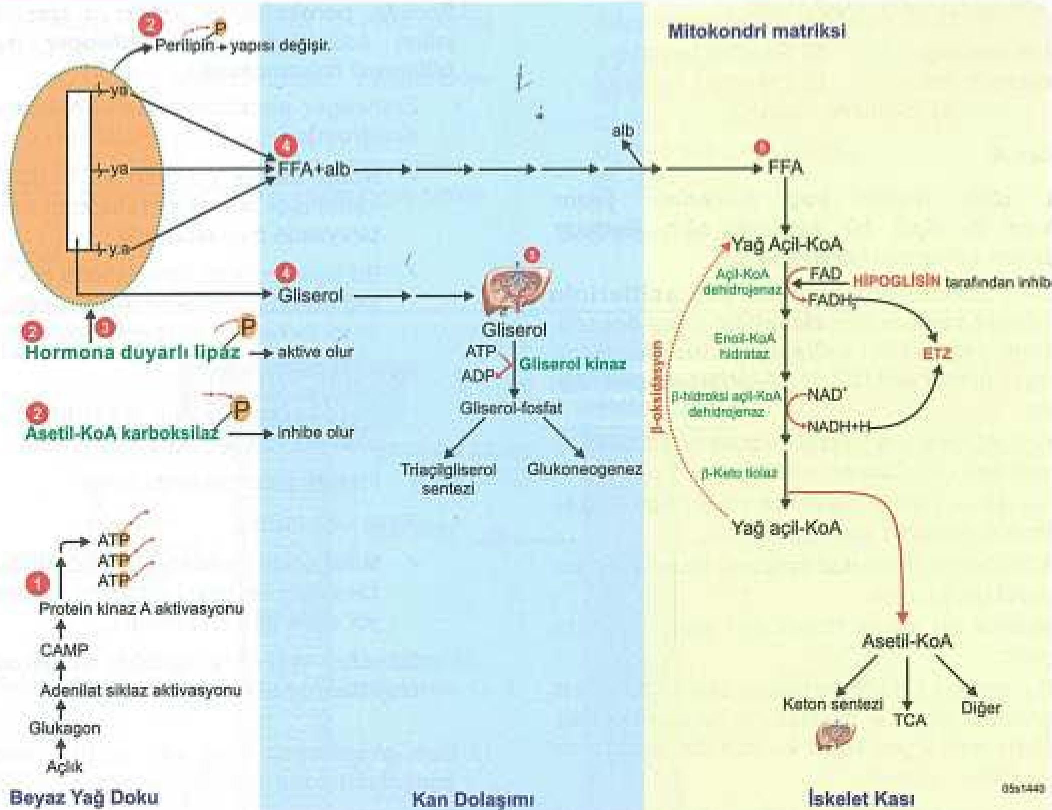
12. Aşağıdakilerin hangisinde yağ asitleri enerji kaynağı olarak <u>kullanılmaz</u>? (Eylül-2008)

A) Böbrek
B) Karaciğer
C) Sinir dokusu
D) İskelet kası
E) Kalp

Doğru cevap: C

Soruda, enerji metabolizmasında önemli bir yeri olan yağ asitlerini enerji kaynağı olarak kullanamayan dokuların bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Depolanmış yağların mobilizasyonu** yağ asitlerinin ve gliserolün, **triaçilgliserolden hidroliz** yolu ile ayrılması ile başlar.



Triaçilgliserol yıkımı ve yağ asitlerinin beta-oksidasyonu

- ✓ Bu işlem **hormona duyarlı lipaz** aracılığı ile başlatılır. **Hormona duyarlı** (özellikle epinefrin ↑) **lipaz**, cAMP'ye bağımlı protein kinaz tarafından **fosforile** edildiği zaman **aktifleşir**. **Asetil-KoA karboksilaz** ise hormonal kontrolünde **fosforile** olması ile **inhibe** olur. Böylece cAMP aracılı kaskat aktifleşirse yağ asit sentezi dururken, **triaçilgliserol yıkımı başlar**.
- ✓ Triaçilgliserolden ayrılan **gliserol, yağ hücrelerinde gliserol kinaz bulunmadığı için** bu hücrelerde **metabolize edilemez,** kanakarışırve **karaciğereg iderekfosforileolur.** Oluşangliserolfosfatkaraciğer de **triaçilgliserol** oluşumuiçinkullanılır **veya** gliserol dehidrojenaz basamağının tersi şekline yürür ve **dihidroksiaseton fosfat** oluşumunda kullanılır.
- ✓ **Serbest yağ asitleri** ise yağ hücrelerinin membranlarından geçerek plazma albüminine bağlanarak **dokulara taşınır** ve hücrelere giren yağ asitleri **enerji** elde etmek **için okside edilirler.**

- **Yağ asitlerini;**
  - ✓ **Beyin**
  - ✓ **Sinir sistemi dokuları**
  - ✓ **Eritrositler**
  - ✓ **Böbrek üstü medullası** yakıt olarak **kullanamazlar.**
- **Böbrekler, karaciğer, iskelet kası** ve **kalp kası** yağ asitlerini enerji molekülü olarak **kullanabilen dokulardır.**

13. Yağ asit alfa-oksidasyon bozukluğu ile giden, karaciğer ve beyinde dallı zincirli yağ asit birikimi ile seyreden hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1994, Eylül-1995, Eylül-1996)

A) Refsum hastalığı
B) Sandhof hastalığı
C) Dikarboksilik asidüri
D) Zellweger hastalığı
E) Wolmann hastalığı

Doğru cevap: A

Soruda, dallı zincirli yağ asitlerinin yıkım bozukluğu ile ilgili bir hastalık olan Refsum hastalığı'nın bilinmesi istenmektedir.

- Memeli dokularında bulunan **yağ asitlerinin neredeyse tamamı düz zincirlidir**. Oysa **doğada** bulunan yağ asitleri **dallanmış zincirler** içerir. Örneğin; **fitanik asit (3,7,11,15-tetrametil palmitik asit);**
  - ✓ Bitkisel besin maddelerinde bulunan klorofilin bir yapı taşı olan fitolden sentezlenir.
  - ✓ Genellikle yenilen bitkiler ve süt ürünleri yolu ile önemli miktarda alınır.
  - ✓ 3. karbonda **beta-oksidasyonu bloke eden bir metil grubu** taşır.
  - ✓ Normal bir kişide fitanik asit peroksizomda yıkılır.
  - ✓ Bu işlemde beta-oksidasyonu bloke eden metil grubu önce alfa- oksidasyon ile uzaklaştırılır. Daha sonra geri kalan kısım beta-oksidasyon ile yıkılır.
- Bazı kişilerde **alfa-oksidasyon** kusuruna bağlı olarak **fitanik asitin** uygun bir şekilde **parçalanamaması ile** plazma ve dokularda **birikir.** Bu hastalık **otozomal resesif** kalıtılan **Refsum hastalığıdır.** Başlıca semptomları;
  - ✓ **Retinitis pigmentosa, gece körlüğü, periferal nöropati** ve **serebral ataksi** olarak sıralanabilir.
- **Zellweger hastalığı;**
  - ✓ Hastaların tüm dokularında **peroksizom eksikliği** vardır.
  - ✓ Peroksizomlarda oluşan **uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu bozuktur.**
  - ✓ Uzun zincirli yağ asitleri **beyin, karaciğer** ve **böbreklerde birikir** (serebro- hepato- renal sendrom).
- **Sandhoff hastalığı;**
  - ✓ **Heksozaminidaz A** ve **B** eksiktir.
  - ✓ **GM2 gangliosit** ve **globosit** birikir.
- **Wolman hastalığı;**
  - ✓ **Lizozomal kolesterol esteraz (asit lipaz)** eksiktir.
  - ✓ **Kolesterol esterleri** ve **trigliseritler birikir.**
  - ✓ Sürrenalde kalsifikasyon, hepatomegali, anemi ve steatore görülür.

14. Aşağıdakilerden hangisi dokularda peroksizom eksikliği sonucu gelişir? (Eylül-2000)

A) Refsum hastalığı
B) Reye sendromu
C) Zellweger sendromu
D) Gaucher hastalığı
E) Fabry hastalığı

Doğru cevap: C

Soruda, peroksizomal bir uzun zincirli yağ asit yıkım bozukluğu olan Zellweger hastalığı'nın bilinmesi istenmektedir.

- **Zellweger sendromu (serebro- hepato- renal sendrom);**
  - ✓ Nadir olarak görülen ve bütün dokularda kalıtımsal olarak peroksizom eksikliği olan bireylerde meydana gelir.
  - ✓ Bu kişilerin peroksizomlarında çok uzun zincirli yağ asitleri (22 karbondan uzun) beta oksidasyon ile yıkılamadığı için çeşitli dokularda birikir.
- **Refsum hastalığı;**
  - ✓ **Peroksizomal** bir **bozukluk** olup **alfa-oksidasyon** işlev bozukluğu vardır.
  - ✓ **Fitanik asit** dokularda birikir.
- **Reye sendromu;**
  - ✓ **Mitokondri fonksiyon bozukluğu** ile giden, karaciğer ve beyni etkileyen hipoglisemiye vs yol açan ağır bir tablodur.
- **Gaucher** ve **Fabry** hastalığı ise glikosfingolipidoz olup **lizozomal depo** hastalıklarıdır.

15. Beta-oksidasyon için yağ asitleri mitokondriye aşağıdakilerden hangisi ile taşınır? (Eylül-1994)

A) Kamatin
B) Karnitin
C) Fosfopantotein
D) Kardiyolipin
E) Asetil-KoA

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, yağ asit metabolizması ile ilgili temel bir bilginin bilinmesidir. Karnitinile ilgili 4 soru gelmiştir. Sırada karnitin yapısına katılan amino asitler yüksek sorusal potansiyele sahiptir.

- **Karnitin (hidroksi-trimetil amonyum bütirat);**
  - ✓ Organizmada yaygın olarak bulunur. Kasta boldur.
  - ✓ Karaciğer ve böbrekte **metiyonin** ve **lizinden** sentezlenir.
- Beta- oksidasyon **mitokondri matriksinde** gerçekleştiği için yağ açil-KoA mitokondri iç membranını geçmelidir. Oysa bu membran koenzim A gibi büyük ve polar moleküllere geçirgen değildir, bu yüzden açil gruplarını sitozolden mitokondriye taşıyacak bir sisteme ihtiyaç vardır. Bu taşıyıcı sistem **karnitin mekiğidir;**
  - ✓ Önce sitozolde bir açil grubu koenzim A'dan karnitine **karnitin açil transferaz-1** tarafından transfer edilir ve **açil-karnitin** meydana gelir. Bu **enzim mitokondri dış membranında** yerleşmiştir.
  - ✓ Oluşan **açil-karnitin membrandan geçerek** mitokondri **matriksine ulaşır.** Açil-karnitin **mitokondri iç membranı iç yüzünde** bulunan **karnitin açil transferaz-2** tarafından başka bir **koenzim A molekülüne transfer edilir.**

"Karnitin mekiği" başlıklı şekile bakınız.

16. Karnitinin işlevi, aşağıdakilerden hangisinde doğru olarak verilmiştir? (Eylül-2001, Nisan-2008)

A) Asetil-KoA'nın sitoplazmadan mitokondriye taşınması
B) Açil gruplarının sitoplazmadan mitokondriye taşınması
C) Plazmada kolesterolün taşınması
D) Mitokondriden sitoplazmaya malatın taşınması
E) Sitozolden mitokondriye amino asitlerin taşınması

Doğru cevap: B

Soruda karnitinle ilgili temel bir bilgiye tam olarak hakimiyet istenmektedir. Karnitin beta-oksidasyon amacıyla asetili değil, açil (yağ asitlerini) birimlerini sitoplazmadan mitokondri matrikse taşımaktadır.

- **Karnitin;** Vücuda geniş çapta dağılmış olup özellikle kaslarda bol miktarda bulunur. Bu madde karaciğer ve böbrekte, metiyonin ve lizinden sentezlenir. **Yağ asitlerinin** veya diğer adı ile **açil gruplarının sitoplazmadan mitokondri matrikse taşınmasını sağlar.**

17. Karnitin ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Eylül-2003)

A) Karaciğer ve böbrekte sentezlenir.
B) İskelet kası ve kalp kasında sentezlenmez
C) Tri- metil lizinden başlanarak sentezlenir.
D) Yağ asitlerini dolaşımdan hücre içine taşır
E) Yağ asitleri ile esterleşir.

Doğru cevap: D

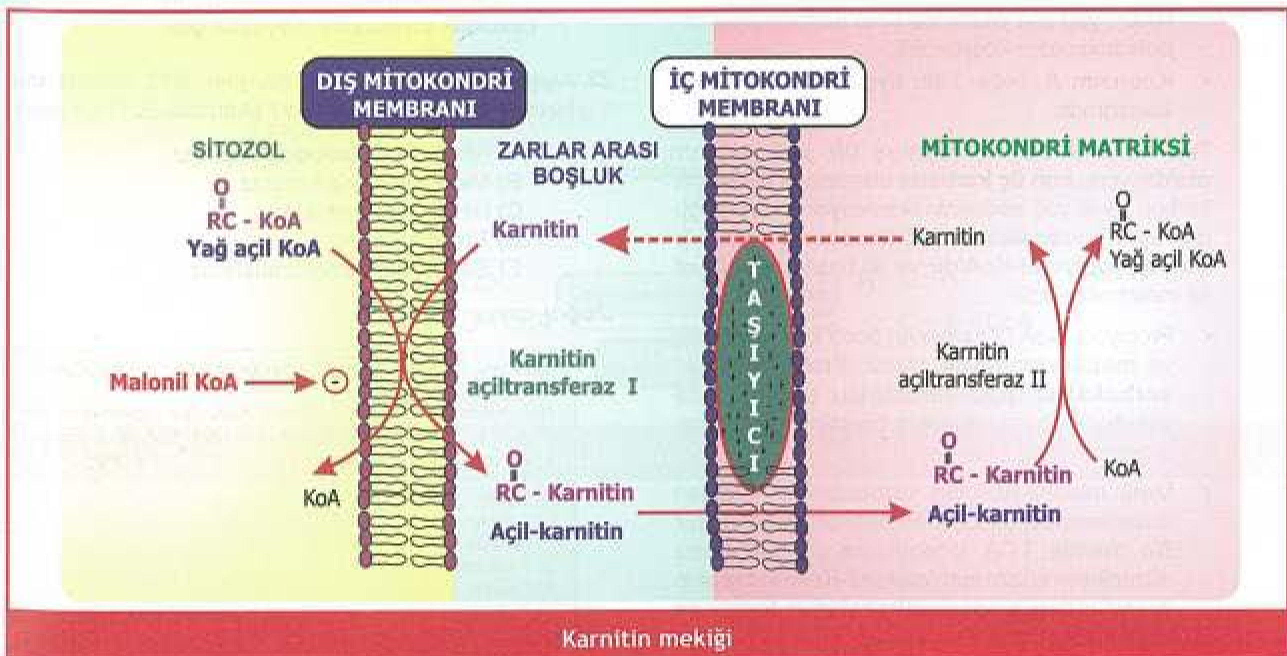
Sorunun amacı, yağ asit metabolizması ile ilgili olarak karnitinin özelliklerinin bilinmesidir.

- **Karnitin;** karaciğer ve böbrekte, metiyonin ve lizinden (tri-metillizin) sentezlenmektedir. Karnitin, yağ asitlerini **mitokondri iç zarından matrikse (dolaşımdan hücreye değil)** doğru taşır. Yağ asitlerinin (açil grubu) karnitine bağlanması, **karnitin açil transferaz- 1** ile gerçekleşir.

18. Aşağıdaki metabolik olaylardan hangisi, tümüyle mitokondride gerçekleşir? (Eylül-2003)

A) Glikoliz
B) Pentoz fosfat yolu
C) Yağ asit sentezi
D) Yağ asit oksidasyonu
E) Glikojenez

Doğru cevap: D



Karnitin mekiği

Metabolik yolların gerçekleştiği organel bilgisi her zaman sorulma potansiyeline sahiptir. Bu soru da, bu kapsamda sorulmuştur.

- Glikoliz, glikojenez, yağ asit sentezi ve pentoz fosfat yolu **sitozolde gerçekleşirken, yağ asit yıkımı mitokondride** gerçekleşir.
- **Uzun zincirli** yağ asitlerinin beta oksidasyonu **mitokondride** gerçekleşir.
- **Çok uzun zincirli** yağ asitlerinin beta oksidasyonu **peroksizomda** gerçekleşir.

19. Aşağıdaki koenzimlerden hangisi, yağ asitlerinin oksidasyonunda görev almaz? (Eylül-2005)

A) B12 vitamini
B) Koenzim A
C) FAD⁺
D) NAD⁺
E) NADP⁺

Doğru cevap: E

Soruda, yağ asitlerinin oksidasyonunda görevli koenzimlerin bilinmesi istenmektedir. Seçenek olarak indirgeyici sentez reaksiyonlarında kullanılan bir koenzim olan NADP⁺'nin konulması soru açısından kolaylaştırıcı bir etken olmuştur.

- NADP⁺ nin (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat), indirgenmiş formu NADPH, temelde sentez reaksiyonlarında kullanılan bir koenzimdir.

NADPH' nin kullanıldığı yerler;

- ✓ **Yağ asit sentezi** gibi **indirgeyici biyosentez** reaksiyonlarında
- ✓ Eritrositte **antioksidan savunma sisteminde** okside glutatyonun redükte hale çevrilmesinde
- ✓ **Detoksifikasyon reaksiyonlarında** (Sitokrom P450 enzim sistemi)
- ✓ Lökositlerde, NADPH oksidaz enzimi **immun savunma sisteminde** görev alır.

- **FAD⁺, NAD⁺** ve **Koenzim A, beta-oksidasyon** reaksiyonlarında kofaktör olarak görev almaktadır.
  - ✓ **FAD⁺**, yağ asit yıkımında açil-KoA dehidrojenazın koenzimidir.
  - ✓ **NAD⁺**, yağ asit yıkımında beta hidroksi açil-KoA dehidrojenazın koenzimidir.
  - ✓ **Koenzim A**, beta- keto tiyolaz basamağında koenzimdir.
- **Tek karbon sayılı** doymuş bir yağ asitinin oksidasyonu **son üç karbona** ulaşıncaya **kadar** çift karbon sayılı yağ asitlerinin oksidasyonunda olduğu gibi **aynı basamakları izler.** Bu **son** üç karbonlu bileşik **propiyonil-KoA'dır** ve iki basamaklı bir yol ile metabolize edilir.
  - ✓ Propiyonil-KoA (3 karbonlu) önce karboksile olur ve **metilmalonil-KoA** oluşur. **Propiyonil-KoA karboksilaz** diğer karboksilaz enzimlerinde olduğu gibi koenzim olarak **biyotine** gereksinim duyar.
  - ✓ Metil malonil-KoA'nın karbonlarının yeniden düzenlenmesi sonucunda **süksinil-KoA** oluşur. Bu madde TCA döngüsüne girebilir, bunu düzenleyen enzim **metilmalonil-KoA mutaz** olup koenzimi **deoksiadenozil kobalamin** formunda vitamin B12'dir.

"Triaçilgliserol yıkımı ve yağ asitlerinin beta-oksidasyonu" ve ***"Tek karbonlu yağ asitlerinin beta-oksidasyonu"*** başlıklı şekillere bakınız.

20. Yağ asitlerinin oksidasyonu sürecinde oluşan asetil-KoA hangi ara ürün ile birleşerek sitrik asit döngüsüne girer? (Nisan-2002)

A) Sitrat
B) Okzaloasetat
C) Süksinat
D) Alfa-ketoglutarat
E) Malat

Doğru cevap: B

Soruda yağ asitlerinin oksidasyonu ile Krebs Döngüsü arasında bağlantı kurulması istenmektedir.

- Yağ asitlerinin **beta-oksidasyonu** tamamen **mitokondride** gerçekleşir.
- Yağ asitlerinin yıkımı ile oluşan **asetil-KoA**, önemli bir enerji yolağı olan krebs döngüsüne girer. Krebs Döngüsü'nün ilk basamağında sitrat sentaz enziminin katalizlediği reaksiyonda asetil-KoA, **okzaloasetat** ile birleşerek **sitratı oluşturmaktadır.**

21. Metilmalonik asidüri, aşağıdakilerden hangisinin metabolik yolundaki bozukluk sonucunda ortaya çıkar? (Eylül-2005)

A) Süksinil-KoA
B) Propiyonil-KoA
C) Malonil-KoA
D) Asetil-KoA
E) Hidroksimetilglutaril-KoA

Doğru cevap: B

Soruda tek karbonlu yağ asitlerinin metabolizması ile ilgili bir bilgi sorgulanmaktadır.

- **Tek karbon sayılı yağ asitleri** yıkıldığında açığa çıkan son ürün **üç karbonlu propiyonil-KoA**'dır. Bu molekül ilk önce metilmalonil-KoA'ya oradan da vitamin B12'nin düzenlediği bir reaksiyonla süksinil-KoA'ya dönüşür. Vitamin B12 eksikliğinde veya metilmalonil-KoA mutaz eksikliğinde **metilmalonik asidüri** adı verilen hastalık oluşur. Dolayısıyla bu hastalık propiyonil-KoA metabolik yolundaki bozukluk sonucunda meydana gelir.

22. Aşağıdaki enzimlerden hangisi B12 vitamininin koenzim formunu kullanır? (Ağustos-2017 Orijinal)

A) Alfa-ketoglutarat dehidrojenaz
B) Metilmalonil-KoA mutaz
C) Dihidrofolat redüktaz
D) Timidilat sentaz
E) Serin hidroksimetiltransferaz

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Metilmalonil-KoA' nın süksinil-KoA ya çevrilmesinde görevli bir enzim olan metilmalonil-KoA mutazın koenzimi aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos-2017 BENZERİ)

A) Biyotin
B) Kobalamin
C) Folik asit
D) Piridoksin
E) Tiyamin

Doğru cevap: B

Mitokondri matriksi

Perilipin → yapısı değişir.

ya

ya

y.a

FFA+alb

alb

FFA

Gliserol

Gliserol

ATP

ADP

Gliserol kinaz

Gliserol-fosfat

Triaçilgliserol sentezi

Glukoneogenez

Hormona duyarlı lipaz → aktive olur

Asetil-KoA karboksilaz → inhibe olur

Yağ Açil-KoA

FAD

Açil-KoA dehidrojenaz

HİPOGLİSİN tarafından inhibe olur.

$FADH_2$

Enoil-KoA hidrataz

ETZ

β-hidroksi açil-KoA dehidrojenaz

NAD^+

NADH+H

β-Keto tiolaz

β-oksidasyon

Yağ açil-KoA

ATP

ATP

ATP

Protein kinaz A aktivasyonu

CAMP

Adenilat siklaz aktivasyonu

Glukagon

Açlık

Asetil-KoA

Keton sentezi

TCA

Diğer

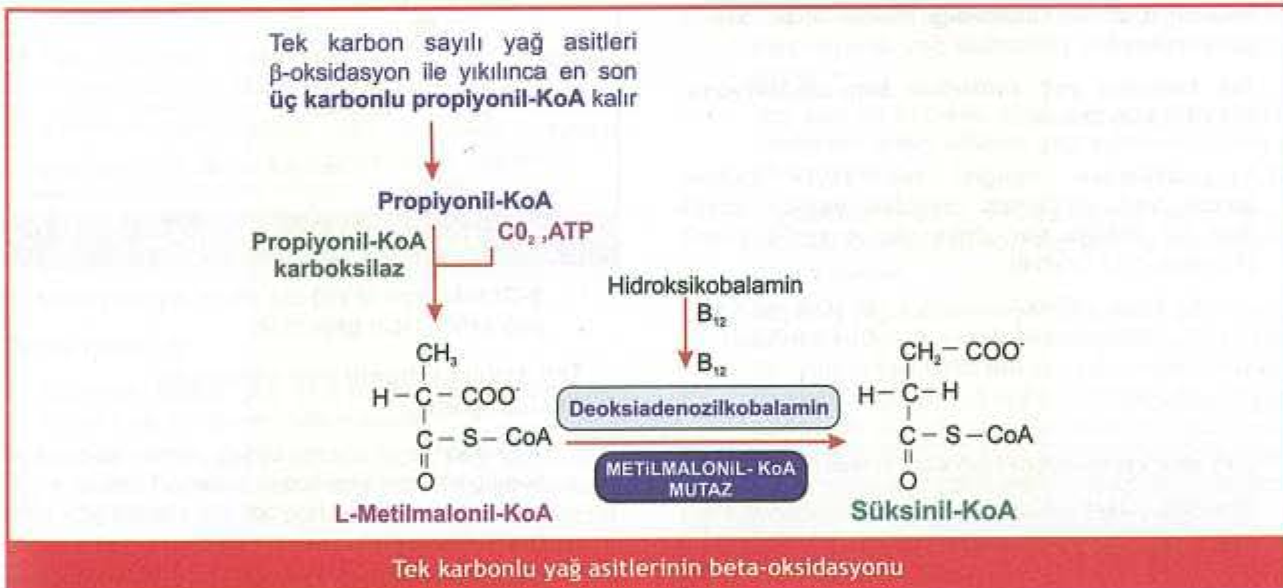
Beyaz Yağ Doku

Kan Dolaşımı

İskelet Kası

05s1440

Triaçilgliserol yıkımı ve yağ asitlerinin beta-oksidasyonu



Tek karbonlu yağ asitlerinin beta-oksidasyonu

Lipit Metabolizması

Vitamin B12, korrin halkasına sahip olan ve merkezinde kobalt iyonu bulunan bir vitamindir. Metilmalonil- KoA mutaz ve metiyonin sentaz enzimlerinin koenzimi olarak görev alır.

Vitamin B12;

- ✓ **Kobalamin,** plazmada en fazla bulunan türevdir. Kanda taşındıktan sonra, serbest kobalamin hücrelerin sitozolüne hidroksikobalamin halinde salınır.
- ✓ **Hidroksikobalamin** adı verilen türev ise **deoksiadenozilkobalamin** ve **metilkobalamin** gibi önemli **koenzimlerin** prekürsörüdür.
- ✓ Hidroksikobalamin ya **sitozolde metilkobalamine** çevrilir ya da **mitokondriye girer** ve **deoksiadenozil kobalamine** çevrilir.
- ✓ **Siyanokobalamin** denilen türev ise enjektabl ilaç olarak tedavide kullanılmaktadır.
- ✓ Vitamin B12''nin insanlarda **sadece iki koenzim** formu görev alır. **Metilkobalamin**, **homosisteinden-metiyonin** sentezinde koenzimdir. **Deoksiadenozilkobalamin** ise **metil malonil-KoA'nın süksinil-KoA'**ya izomerizasyonunda gereklidir.
  - **α-Ketoglutarat dehidrojenaz,** Krebs Döngüsü'nde görev alan bir enzimdir. Tiyamin, riboflavin, niasin, pantotenik asit ve lipoik asiti koenzim olarak kullanır.
  - **Dihidrofolat redüktaz,** tetrahidrofolat oluşumunu katalizleyen folik asit metabolizmasının önemli bir enzimidir.
  - **Timidilat sentaz,** N^5,N^{10} metilen tetrahidrofolik asitten bir metil grubu alarak deoksi-üridilatı (dUMP), deoksitimidilata (dTMP) çevirir.
  - **Serin hidroksimetiltransferaz,** serini glisine çeviren folik asiti koenzim olarak kullanan enzimdir.

"Vitamin B12' nin kullanıldığı reaksiyonlar" başlıklı şekile bakınız.

Tek karbonlu yağ asitlerinin beta-oksidasyonu" başlıklı şekile bakınız.

23. Aşağıdakilerden hangisi tek sayılı karbon içeren yağ asitlerinin oksidasyonunda asetil-KoA ile birlikte son ürün olarak açığa çıkar? (Ağustos-2017 Orijinal)

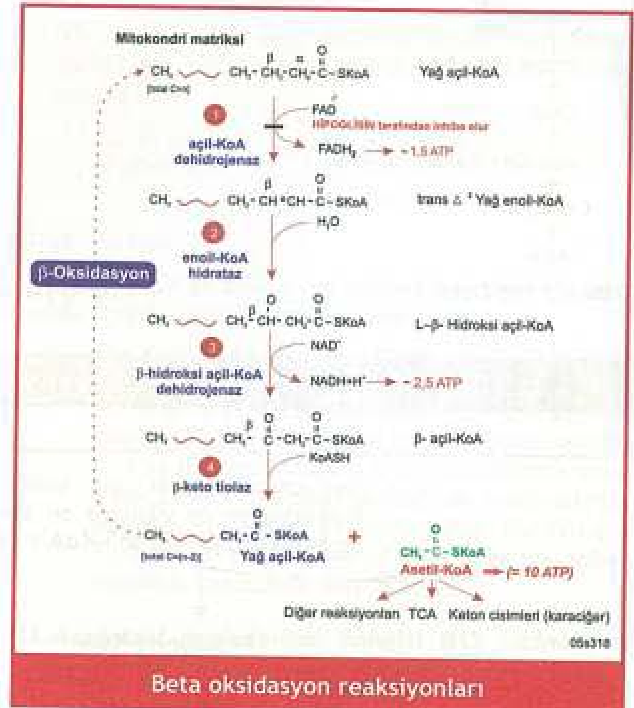
A) Propiyonil-KoA
B) Ketoaçil-KoA
C) Metilmalonil-KoA
D) Formik asit
E) Enoil-KoA

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> Tek karbon sayılı yağ asitlerinin beta oksidasyonunda son basamakta açığa çıkan ürünler aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 BENZERİ)
>
> A) Asetil-KoA – Malonil-KoA
> B) Asetil-KoA – Propiyonil-KoA
> C) Süksinil-KoA – Ketoaçil-KoA
> D) Metilmalonil-KoA – Enoil-KoA
> E) Bütirik asit – Propiyonik asit
>
> ***Doğru Cevap: B***

Yağlar oldukça redükte oldukları için en fazla enerji veren bileşiklerdir. Yağların enerji amacıyla yıkılmasına beta oksidasyon denir. Çift karbon sayılı yağ asitlerinin yıkılması esnasında sadece asetil-KoA'lar açığa çıkarken, tek sayılı karbonlu yağ asitlerinin beta-oksidasyonunda asetil-KoA ile birlikte açığa çıkan molekülün sorgulandığı bir sorudur.

- **Yağ asitlerinin yıkımında** ilk döngüde dört basamaklı bir reaksiyon zinciri ile **iki karbon azalması** meydana gelir.
- Bu reaksiyon basamakları şunlardır; $FADH_2$ üreten bir **oksidasyon**, ardından gerçekleşen **hidrasyon**, NADH+H üreten ikinci bir **oksidasyon** ve bir molekül **asetil-KoA** salınmasına neden olan **tiyolitik (tiolaz) yarılma.**
- Son basamak fizyolojik olarak geri dönüşümsüzdür. Bu dört basamak **çift karbon sayılı yağ asitleri için (n/2 - 1) defa tekrarlanır** (n=karbon sayısı).
- Her bir döngüde; **1 asetil grubu, 1 NADH+H** ve **1 $FADH_2$ üretimi** gerçekleşir. Ancak en son 4 karbonlu bir bileşik kaldığında tiyolitik yarılma ile iki adet asetil grubu üretilir.

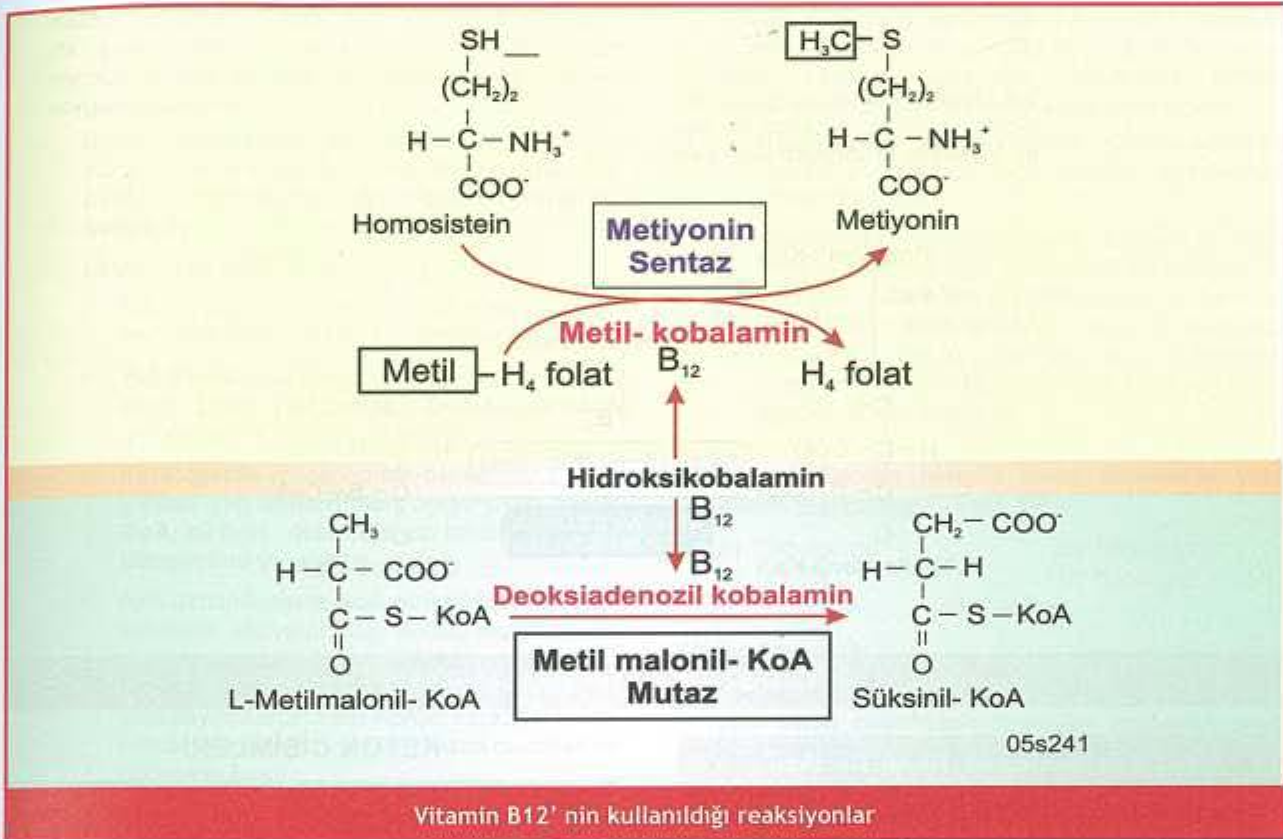


Beta oksidasyon reaksiyonları

- **β-Oksidasyon** ile yağ asit yıkımı, **satüre (doymuş) yağ asitleri için geçerlidir.**

Tek sayılı karbonlu yağ asitlerinin oksidasyonu:

- Tek karbon sayılı doymuş bir yağ asitinin oksidasyonu son üç karbona ulaşıncaya kadar çift karbon sayılı yağ asitlerinin oksidasyonunda olduğu gibi aynı basamakları izler.
- Geriye kalan son üç karbonlu **bileşik propiyonil-KoA** olup, iki basamaklı bir yol ile metabolize edilir.
- **Metil malonil-KoA sentezi:** Propiyonil-KoA (3 C'lu) önce karboksile olur ve metil malonil-KoA oluşur. Propiyonil-KoA karboksilazın prostetik grubu **biyotindir.**



Vitamin B12' nin kullanıldığı reaksiyonlar

- **Süksinil-KoA sentezi:** Metil malonil-KoA'nın karbonlarının yeniden düzenlenmesi sonucunda süksinil KoA oluşur. Bunu düzenleyen enzim metil malonil-KoA mutaz olup koenzimi **deoksiadenozil kobalamin** formunda vitamin B12'dir. B12 vitamini eksikliği olan hastalarda hem propiyonat hem de metil malonatın idrarla atılımı artmıştır.

"Tek karbon sayılı yağ asitlerinin yıkımı" başlıklı şekile bakınız.

24. Yağ asitlerinin metabolizması ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Mayıs-2011)

A) Plazmadaki serbest yağ asitlerinin kaynağı lipoprotein lipaz ve hormona duyarlı lipazdır.
B) Hücre zarını pasif difüzyonla geçerler.
C) ATP ve Koenzim A kullanılarak aktive edilirler.
D) Aktivasyon yeri mitokondridir.
E) Mitokondriye karnitin bağımlı translokasyon ile geçerler.

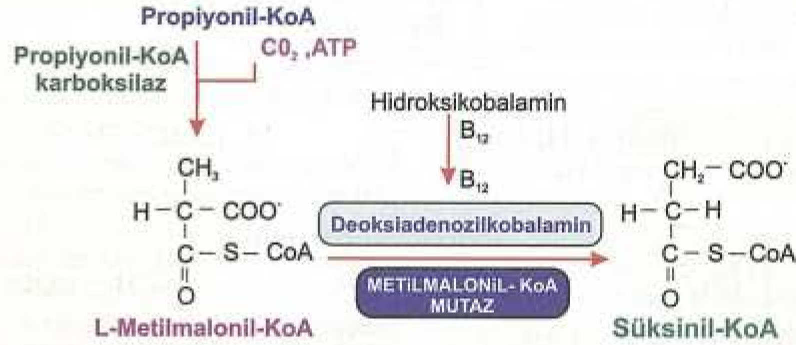
Doğru cevap: B

Sorunun amacı, yağ asit metabolizması ile ilgili temel bazı noktaların bilinmesidir.

- Yağ dokusunda depolanmış yağ asitlerinin mobilizasyonu ve kana karışması **triaçilgliserolden hidroliz yolu ile ayrılmasıyla** başlar. Bu işlem **hormona duyarlı lipaz** aracılığı ile başlatılır. **Hormona duyarlı** (özellikle epinefrin) **lipaz,** cAMP'ye bağımlı protein kinaz tarafından **fosforile** edildiği zaman **aktifleşir.**
- **Serbest yağ asitleri** yağ hücrelerinin membranlarından geçerek **plazma albüminine bağlanırlar.** Yağ asit- albümin kompleksi hedef dokuya gelince plazma membranında ayrılır. Serbest yağ asiti, **yağ asit taşıyıcı membran proteinine** bağlanır ve **sodyumla birlikte kotransport** şeklinde **plazma membranından** sitozole **taşınır.**
- **Lipoprotein lipaz, plazmada şilomikron** ve **VLDL**'deki **triaçilgliserolleri parçalarken, hormona duyarlı lipaz** yağ dokusunda **triaçilgliserolleri** parçalayarak **yağ asitlerinin plazmaya geçişini** sağlar.
- Yağ asiti bir hücreye alındıktan sonra **tiyokinaz** tarafından aktive edilerek **yağ açil-KoA türevine** dönüştürülür.

Tiyokinaz enzimi, **endoplazmik retikulum, peroksizom, mitokondri dış zarı** ve **mitokondri içinde** bulunur.

- **Doymuş yağ asitlerinin yıkımı** β-oksidasyon olarak bilinen ve temel olarak mitokondride gerçekleşen bir yoldur. Bu yol **mitokondri matriksinde gerçekleştiği** için yağ açil-KoA mitokondri iç zarını geçmelidir. Mitokondri iç zarı koenzim A gibi büyük ve polar moleküllere geçirgen değildir. Bu yüzden açil gruplarını mitokondri iç zarından mitokondri matriksine taşıyan sistem **karnitin mekiğidir.**



Tek karbon sayılı yağ asitlerinin yıkımı

Yağ Asit Sentez ve Yıkımı İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Pankreasın ekzokrin hücreleri tarafından sindirim enzimlerinin bağırsaklara geçişine neden olan hormon hangisidir... Kolesistokinin
2. Hem yağ asit sentezi hem de yağ asitlerinin yıkımı için gerekli olan vitamin hangisidir... Pantotenik asit
3. Asetil-KoA karboksilazı aktive eden TCA döngüsü ara ürünü hangisidir... Sitrat
4. Yağ dokusunda triaçilgliserollerin yağ damlacıkları şeklinde paketlenmesini sağlayan ve hormon sensitif lipazın trigliseritleri yıkmasını engelleyen protein... Perilipin
5. Karnitin açil transferaz I enzimini inhibe eden en önemli madde hangisidir... Malonil-KoA
6. Hangisi beta-oksidasyonda görev alan enzimlerinden biri değildir... Karnitin açil transferaz veya asetil-KoA karboksilaz
7. Beta oksidasyonu engelleyerek, aşırı kusmaya yol açan, santral sinir sistemi depresyonu yapan ve hipoglisemiye yol açan toksin... Hipoglisin
8. Tek karbonlu yağ asitlerinin yıkımında TCA döngüsüne giriş hangi yüksek enerjili moleküller üzerinden gerçekleşir... Asetil-KoA ve Süksinil-KoA
9. Yağ sentezi için indirgeyici ekivalanların alternatif kaynağı olan enzim hangisidir... Malik enzim

KETON CİSİMLERİ

1. Aşağıdakilerden hangisinin yıkımının aşırı artması durumunda keton cisimleri sentezlenir? (Eylül-2003)

A) Protein B) Karbonhidrat
C) Nükleik asit D) Amino asit
E) Yağ asidi

Doğru cevap: E

Keton sentezi yağ yıkımının ileri aşamasıdır. Soruda, bu bilginin bilinmesi istenmektedir.

- **Uzun süreli açlık** sırasında;
  - ✓ **İnsülin azaldıkça,** dokular **glukagon gibi anti-insülinik hormonların** kontrolüne girer.
  - ✓ **Yağ dokusunda** triaçilgliserollerin yıkımı arttıkça, **açığa çıkan yağ asitleri,** beta-oksidasyona girmek üzere karaciğere getirilir.
  - ✓ **Karaciğerde** mitokondride beta-oksidasyonla **yıkılan yağ asitlerinden** açığa çıkan **asetil-KoA, pirüvat dehidrojenazı inhibe edip TCA döngüsünü yavaşlatır.**
  - ✓ Aynı zamanda **asetil-KoA, pirüvat karboksilazın** allosterik aktivatörüdür. Sonuç olarak okzaloasetat glukoneogeneze doğru gittiği için asetil-KoA ile birleşip TCA döngüsüne giremez. TCA döngüsü yavaşlayınca artan asetil-KoA'lar karaciğer **hücre mitokondrisinde** birleşerek **keton cisimlerine dönmeye başlar.**

2. Asetoasetik asit ve beta-hidroksibitürik asitin başlıca sentez yeri aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2004)

A) Böbrekler B) Beyin
C) Akciğerler D) Karaciğer
E) Yağ dokusu

Doğru cevap: D

Keton cisimleri ile ilgili sorular çok sık olmasa da sorulmaktadır. Soruda, keton cisimlerinin sentez yerinin sadece karaciğer olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

- **Keton cisimlerinin sentez yeri karaciğerdir.** Karaciğerde üretilen keton cisimleri üç tane olup, bunlar; **asetoasetat, 3- hidroksibütirat** ve **asetondur**.
- **Uzun süreli açlık** sırasında;
  - ✓ **İnsülin azaldıkça,** dokular **glukagon gibi anti-insülinik hormonların** kontrolüne girer.
  - ✓ **Yağ dokusunda** triaçilgliserollerin yıkımı arttıkça, **açığa çıkan yağ asitleri,** beta-oksidasyona girmek üzere karaciğere getirilir.
  - ✓ **Karaciğerde** mitokondride beta-oksidasyonla **yıkılan yağ asitlerinden** açığa çıkan **asetil-KoA, pirüvat dehidrojenazı inhibe edip TCA döngüsünü yavaşlatır.**
  - ✓ Aynı zamanda **asetil-KoA, pirüvat karboksilazın** allosterik aktivatörüdür. Sonuç okzaloasetat glukoneogeneze doğru gittiği için asetil-KoA ile birleşip TCA döngüsüne gidemez. TCA döngüsü yavaşlayınca artan asetil-KoA'lar karaciğer **hücre mitokondrisinde** birleşerek **keton cisimlerine dönmeye başlar.**

3. Hidroksimetil glutaril-KoA (HMG-KoA), aşağıdakilerden hangisinin sentezinde oluşan bir ara üründür? (Nisan- 2004)

A) Karnitin
B) Keton cisimleri
C) Steroitler
D) Nikotinamit
E) Folik asit

Doğru cevap: B

Karaciğerde HMG-KoA sentezinde görevli iki enzim vardır. Mitokondriyal HMG-KoA sentaz keton sentezinde görevliyken, sitoplazmik HMG-KoA sentaz kolesterol sentezi için HMG-KoA üretmekle görevlidir.

- Keton cisimleri sentezinde **ilk aşama, iki asetil-KoA'nın birleşerek asetoasetil-KoA** oluşturmasıdır. Daha sonra **asetoasetil-KoA'ya HMG- KoA sentaz** enzimi tarafından **bir asetil-KoA'nın** daha eklenmesi ile **HMG- KoA** oluşur.
- **Mitokondriyal HMG- KoA sentaz hız kısıtlayıcı** enzimdir. **Kolesterol sentezi** esnasında da HMG-KoA sentezlenir ancak bu reaksiyon sitozolde oluştuğu için keton cisim sentezi ile karışmaz.

"Karaciğerde keton sentezi ve periferik dokularda kullanılması" başlıklı şekile bakınız.

4. Aşağıdakilerden hangisinde verilen iki hormondan birinin keton cisimlerinin sentezini arttırıcı, diğerinin ise baskılayıcı etkisi vardır? (Eylül-2002)

A) Glukagon- Adrenalin
B) Adrenalin- Noradrenalin
C) Glukagon- İnsülin
D) Adrenalin- Kortizol
E) Glukagon- Büyüme hormonu

Doğru cevap: C

Çeşitli metabolik aktiviteler üzerindeki hormonal kontrol sıklıkla sorulmaktadır. Soruda, keton cisim sentezi üzerinde hormonal kontrol mekanizmalarının bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Uzun süreli açlık** sırasında, **insülin azaldıkça,** dokular **glukagon gibi anti- insülinik hormonların** kontrolüne girer.
- Özellikle tip 1 diyabette insülin azalınca, glukagon kontrol edilemez ve katabolizma hızlanır. Yağ asitlerinin yıkımı arttıkça mitokondri asetil-KoA ile dolar ve ketoasidoz çok kolay gelişir. Bu hastalarda ketoasidoz ancak dışarıdan insülin verilerek düzeltilebildiği için tip 1 diyabete insüline bağımlı diyabet de denilmektedir.

5. Aşağıdakilerden hangisi keton cisimlerini yakıt olarak <u>kullanamaz</u>? (Eylül-1994)

A) Yağ dokusu
B) İskelet kası
C) Böbrek
D) Karaciğer
E) Kalp kası

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, dokular için önemli bir yakıt molekülü olan keton cisimlerinin karaciğer tarafından enerji amaçlı kullanılamadığının bilinmesidir.

- Keton cisimciklerinin sentez yeri karaciğer olup, **karaciğerde tiyoforaz enzimi** (Süksinil-KoA: asetoasetat KoA transferaz) bulunmadığından, **karaciğer keton cisimciklerini yakıt olarak kullanamaz.**
- Keton cisimlerinin yıkım organeli mitokondri olduğundan ve **eritrositler** mitokondri içermediği için **keton cisimlerini** yakıt olarak **kullanamaz.**

6. Aşağıdakilerden hangisi keton cisimleri için <u>yanlıştır</u>? (Eylül-1999)

A) Karaciğer tarafından sentezlenir.
B) Karaciğer tarafından kullanılır.
C) Açlıkta artar.
D) Yüksek miktarda olduğunda idrarda çıkabilir.
E) Beyin hücrelerince kullanılabilir.

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, keton cisimleri ile ilgili çok temel bazı bilgilerin bilinmesidir.

- Karaciğerde üretilen keton cisimleri üç tane olup, bunlar; **asetoasetat, 3- hidroksibütirat** ve **asetondur.**
- Keton cisimleri sentezinde;
  - ✓ İlk aşama, iki asetil-KoA'nın birleşerek asetoasetil-KoA oluşturmasıdır.
  - ✓ Daha sonra asetoasetil-KoA'ya **mitokondriyal HMG-KoA sentaz** tarafından bir asetil-KoA'nın daha eklenmesi ile HMG-KoA oluşur.
  - ✓ Mitokondriyal **HMG-KoA sentaz basamağı düzenleyici** enzimdir.
  - ✓ Oluşan HMG-KoA ise **asetoasetat** oluşturmak üzere yıkılır.
  - ✓ **Asetoasetat**, NADH kullanılarak ikinci bir keton cisimine **3- hidroksibütirata indirgenebilir.**

- ✓ 3-hidroksibütirat, ketoziste kanda ve idrarda nicel olarak baskın olan keton cismidir.
- ✓ Aseton, spontan (enzimatik olmayan) dekarboksilasyonla asetoasetattan üretilir. **Aseton uçucu** bir ürün olduğu için **akciğerlerden atılabilir.**

- Keton cisimleri, kas ve böbrek gibi dokularda enerji kaynağı olarak kullanılırlar. Açlık esnasında (açlığın 3-5. gününden sonra) beyin de keton cisimlerini okside eder. Beta-hidroksibütirat hücre içine girerek NADH üreten bir reaksiyonla asetoasetata okside olur.
- **Tiyoforaz,** asetoasetat üzerine, **süksinil-KoA'dan** Koenzim A'yı transfer ederek, **asetoasetatın aktive olmasını** ve **TCA döngüsü ile bağlantısını** sağlar. Bu reaksiyon sırasında oluşan asetoasetil-KoA daha sonra iki molekül asetil-KoA'ya parçalanır ve enerji elde etmek için TCA döngüsüne girer.
- Keton cisimlerinin **TCA döngüsü ile ilk bağlantısı, tiyoforaz** (Süksinil-KoA: asetoasetat KoA transferaz) enzimi ile **süksinil-KoA üzerinden** sağlanır. Ancak **keton cisimlerinin enerjiye** dönüşmek üzere **TCA döngüsüne giriş noktaları asetil-KoA** üzerinden gerçekleşmektedir.
- **Keton cisimleri** plazmada **taşıyıcıya ihtiyaç duymazlar.**

***"Karaciğerde keton sentezi ve periferik dokularda kullanılması"* başlıklı şekile bakınız.**

7. Keton cisimlerini oluşturan beta-hidroksi bütirat ve asetoasetat Krebs Döngüsü'ne hangi ürünle girerler? (Eylül- 2002)

A) Asetil-KoA **B)** Propiyonil-KoA
C) Süksinil-KoA **D)** Malonil-KoA
E) HMG-KoA

Doğru cevap: A

Soruda, keton cisimlerinin metabolizması ile ilgili temel bir bilgi, keton cisimlerinin yıkımında son ürünün asetil-KoA olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

- Keton cisimlerinin **TCA döngüsü ile ilk bağlantısı, tiyoforaz** (Süksinil-KoA: asetoasetat KoA transferaz) enzimi ile **süksinil-KoA üzerinden** sağlanır. Ancak **keton cisimlerinin enerjiye** dönüşmek üzere **TCA döngüsüne giriş noktaları asetil-KoA** üzerinden gerçekleşmektedir.

8.

I. Karaciğer
II. Beyin
III. Kas
IV. Eritrosit
V. Böbrek korteksi

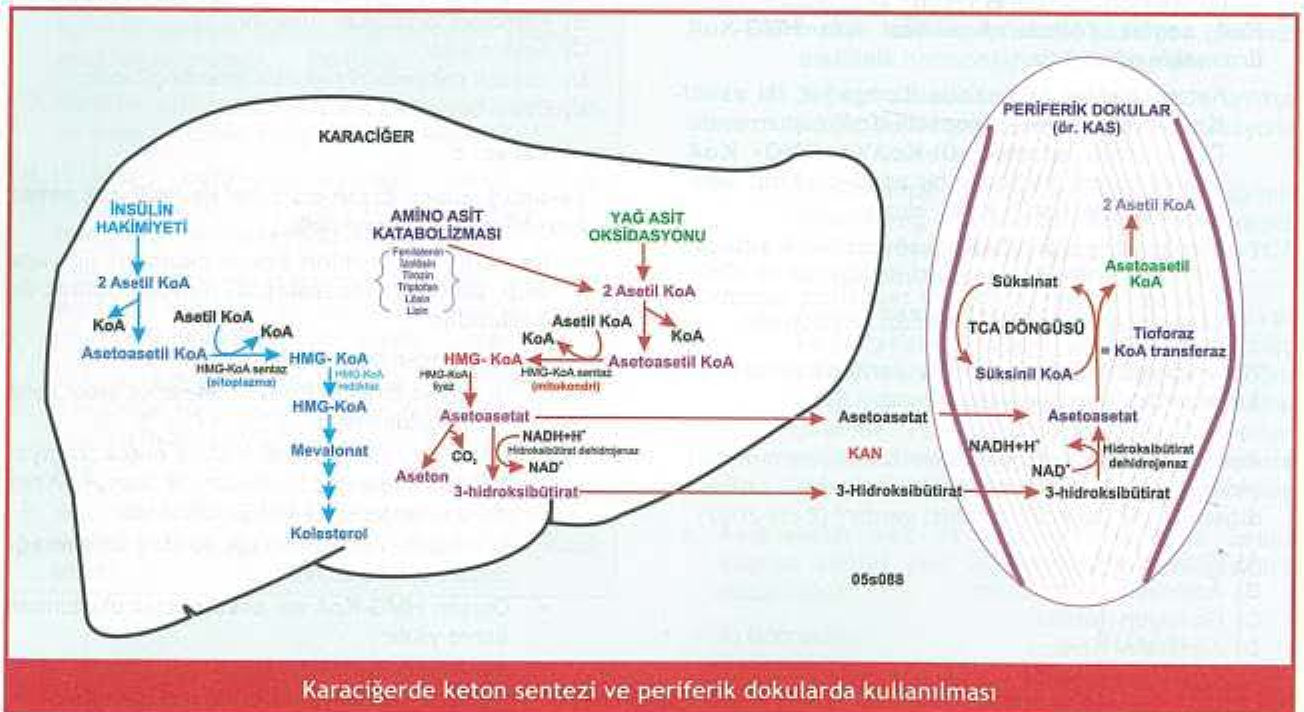
Dokularının hangilerinde, açlıkta artan keton cisimleri enerji kaynağı olarak kullanılır? (Eylül-2005)

A) I, III ve IV **B)** I, IV ve V
C) II, III ve IV **D)** II, III ve V
E) II, IV ve V

Doğru cevap: D

Soruda, önemli bir yakıt molekülü olan keton cisimlerinin enerji kaynağı olarak kullanılabildiği dokuların bilinmesi istenmektedir.

- **Uzun süreli açlıklarda keton cisimleri periferik dokular için** önemli bir **enerji kaynağıdır;**
  - ✓ İskelet, kalp kası, böbrek korteksi ve beyin gibi ekstrahepatik dokular keton cisimlerini kandaki miktarları ile orantılı olarak kullanılır.
  - ✓ **Beyin,** normalde keton cisimlerini çok kullanmaz, çünkü **beyindeki heksokinaz enziminin Km değeri çok düşüktür.** Dolayısı ile beyin **glukoz**



Karaciğerde keton sentezi ve periferik dokularda kullanılması

kullanımını en son terk eden dokudur. 40 mg/ dl'nin altına inmedikçe glukozu tercih eder. Ancak uzun süreli açlık gibi durumlarda glukoz yetmemeye başladığında beyin yağ asitlerini kesinlikle kullanamadığı için keton cisimlerini kullanabilir.

✓ **Karaciğer,** tiyoforaz enzimini içermediği için ketonları kullanamaz.

✓ Keton cisimlerinin yıkım organeli mitokondri olup, **eritrositler** ketonları kullanamaz.

9. Keton cisimlerinin oksidasyonunun gerçekleştiği hücre organeli ve aktivasyonları için kullanılan molekül aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir? (Eylül-2008)

	Organel	Molekül
A)	Mitokondri	ATP
B)	Mitokondri	Asetil-KoA
C)	Mitokondri	Süksinil-KoA
D)	Sitoplazma	ATP
E)	Lizozom	Asetil-KoA

Doğru cevap: C

Soruda, keton cisimlerinin periferik dokularda yıkım sürecinde aktivasyonu ile ilgili çok temel bir bilginin bilinmesi istenmektedir.

- **Keton cisimlerinin sentez** ve **yıkımı mitokondride** gerçekleşir.
- **Tiyoforaz, asetoasetat** üzerine, **süksinil-KoA'dan Koenzim A'yı** transfer ederek, **aktive edilmesini** ve TCA döngüsü ile bağlantısını sağlar. Bu reaksiyon sırasında oluşan **asetoasetil-KoA** daha sonra iki molekül **asetil- KoA'ya parçalanır ve** enerji elde etmek için **TCA döngüsüne girer.**
- **Keton cisimlerinin TCA döngüsü ile ilk bağlantısı, tiyoforaz** (Süksinil-KoA: asetoasetat KoAtransferaz) enzimi ile **süksinil-KoA** üzerinden sağlanır. Ancak **keton** cisimlerinin **enerjiye** dönüşmek üzere **TCA döngüsüne giriş** noktaları **asetil-KoA** üzerinden gerçekleşmektedir.

10. Asetoasetatın periferal dokularda kullanımı için aşağıdaki moleküllerden hangisiyle reaksiyona girmesi gerekir? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Asetil-KoA
B) Propiyonil-KoA
C) Süksinil-KoA
D) Açil-KoA
E) Palmitoil-KoA

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Periferik dokularda keton cisimlerin yıkım öncesi aktivasyonunda rol oynayan ve TCA döngüsü ile ilk bağlantıyı sağlayan yüksek enerjili tiyoester molekül aşağıdakilerden hangisidir?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) Süksinil-KoA
> B) Asetil-KoA
> C) Propiyonil-KoA
> D) Bütirik asit
> E) Malonil-KoA
>
> ***Doğru cevap: A***

Keton cisimleri; sadece karaciğerde sentezlenip karaciğer dışı dokularda enerji kaynağı olarak kullanılan maddelerdir. Sorunun amacı periferik dokularda kullanılabilmesi için keton cisimlerin aktivasyonunda rol oynayan molekülün bilinmesidir.

- Keton cisimleri;
  - ✓ **Karaciğerde sentezlenip, açlık durumunda düzeyleri artan ve yüksek miktarlarda idrarda tespit edilen moleküllerdir.**
  - ✓ **Asetoasetat, hidroksibütirat ve aseton** başlıca keton cisimleridir.
  - ✓ Karaciğer; sentez yeri olmasına rağmen **tiyoforaz** enzimi (süksinil-KoA: asetoasetat-KoA transferaz) bulunmadığından, keton cisimciklerini yakıt olarak **kullanamaz.**
  - ✓ Hidroksibütirat ve asetoasetat gibi keton cisimlerinin **TCA döngüsüne girişi Asetil-KoA üzerinden sağlanır.**
  - ✓ Asetoasetat gibi keton cisimlerinin **TCA döngüsü ile ilk bağlantısını sağlayan** ve keton cisimlerinin **aktivasyonlarında** kullanılan madde ise **Süksinil- KoA'dır.**
- **Asetil-KoA;** iki karbonlu ve tiyoester bağı içeren yüksek enerjili bir moleküldür. Keton cisimleri, yıkımında son ürün olarak asetil-KoA üzerinden giriş yapar.
- **Propiyonil-KoA;** tek sayılı karbonlu yağ asitlerinin yıkımında açığa çıkan bir moleküldür.
- **Açil-KoA;** yağ asitlerinin aktif formudur. Yağ asitlerinin aktivasyonunda görevli enzim, açil-KoA sentetazdır (tiyokinaz).
- **Palmitoil-KoA;** de-novo yağ sentezinde son ürün 16 karbonlu palmitik asittir.
- **Malonil-KoA;** de-novo yağ sentezinin düzenleyici enzimi olan asetil-KoA karboksilazın ürünüdür.

11. Aşağıdakilerden hangisi sadece karaciğerde sentezlenip, karaciğer dokusu dışında enerji kaynağı olarak kullanılır? (Nisan-2012)

A) Asetil-KoA
B) Aseton
C) ß-hidroksi bütirat
D) Gliserol-3-fosfat
E) Okzaloasetat

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, keton cisimlerinin sadece karaciğer tarafından sentezlendiğinin ve asetoasetatın dokular açısından enerji değerinin olmadığının bilinmesidir.

- **Uzun süreli açlıkta;**
  - ✓ İnsülin azaldıkça, **dokular glukagon** gibi anti-insülinik hormonların **kontrolüne girer.**
  - ✓ **Yağ dokusunda** triaçilgliserollerin yıkımı arttıkça, **açığa çıkan yağ asitleri** yıkılmak üzere **karaciğere getirilir.** Karaciğerde mitokondride **beta-oksidasyon ile** yıkılan yağ asitlerinden açığa çıkan **asetil-KoA,** pirüvat dehidrojenazı inhibe edip **TCA döngüsünü yavaşlatır.**

Lipit Metabolizması

- ✓ **Asetil-KoA, pirüvat karboksilazın da allosterik aktivatörüdür.** Sonuç olarak **okzaloasetat glukoneogeneze** doğru gittiği için asetil-KoA ile birleşip TCA döngüsüne gidemez. TCA döngüsü yavaşlayınca **artan asetil-KoA'lar karaciğer mitokondrisin**de birleşerek **keton cisimlerine** dönmeye başlar.
- ✓ Karaciğerde üretilen **keton cisimleri** üç tane olup, bunlar; **asetoasetat, 3- hidroksibütirat** ve **aseton**dur.
- ✓ Keton cisimleri sentezinde **HMG-KoA sentaz** basamağı **düzenleyicidir. Kolesterol sentezi** esnasında da HMG- KoA sentezlenir ancak **bu reaksiyon sitozolde** oluştuğu için **keton cisimleri sentezi ile karışmaz.**
- ✓ Keton cisimlerinin sentez yeri **karaciğer** iken, karaciğerde **tiyoforaz enzimi** (Süksinil-KoA: asetoasetat KoA transferaz) **bulunmadığından**, karaciğer **keton cisimciklerini yakıt** olarak **kullanamaz.**
- ✓ **Aseton**, vücutta **metabolize edilen** bir **keton cisimciği değil**dir. Karaciğerde oluşan aseton kan yolu ile akciğerlere gelir ve **solunum havası ile atılır**. Dolayısı ile **periferik dokular sadece iki keton** cismini **enerji kaynağı** olarak kullanabilir; asetoasetat ve hidroksibütirat.

12. Keton cisimleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Nisan-2017 Orijinal)

A) Karaciğerde asetil-KoA'dan sentezlenirler.
B) Kanda taşıyıcıya gerek duymazlar.
C) Asetoasetatın oksidasyonuyla 3-hidroksibütirat oluşur.
D) Aseton, metabolize olmadan akciğerlerden atılır.
E) Periferik dokularda asetoasetat, asetil-KoA'lara dönüştürülerek yıkılır.

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> I. 3-Hidroksibütiratın oksidasyonuyla asetoasetat oluşur.
> II. Sentez yeri karaciğerdir
> III. Kanda albüminle taşınır.
> IV. Dokularda asetil-KoA'ya yıkılarak TCA döngüsüne girerler.
> V. Aseton periferik dokularda enerji değeri olan bir keton cismidir.
>
> **Keton cisimleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi veya hangileri <u>yanlıştır</u>?** (Nisan 2017 BENZERİ)
>
> A) I, II
> B) II, IV
> C) I, II, III
> D) I, III, V
> E) III, V
>
> ***Doğru cevap: E***

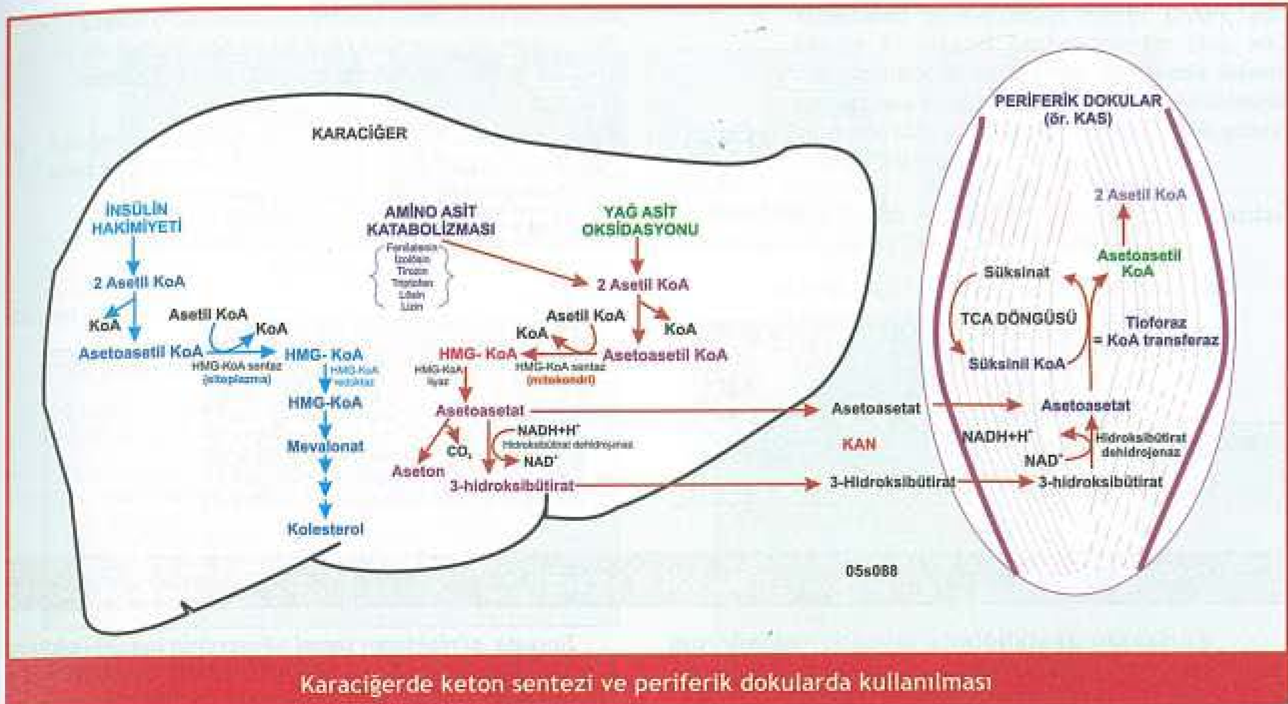
Soruda, vücut için alternatif bir enerji kaynağı olan keton cisimlerinin genel özelliklerinin bilinmesi istenmektedir.

- Karaciğerde üretilen keton cisimleri üç tane olup, bunlar; **asetoasetat, 3- hidroksibütirat** ve **asetondur.**
- Keton cisimleri sentezinde;
  - ✓ İlk aşama, iki asetil-KoA'nın birleşerek asetoasetil-KoA oluşturmasıdır.
  - ✓ Daha sonra asetoasetil-KoA'ya **mitokondriyal HMG-KoA sentaz** tarafından bir asetil-KoA'nın daha eklenmesi ile HMG-KoA oluşur. Mitokondriyal **HMG-KoA sentaz** basamağı **düzenleyici**dir.
  - ✓ HMG-KoA ise asetoasetat oluşturmak üzere yıkılır.
  - ✓ **Asetoasetat,** NADH kullanılarak ikinci bir keton cisimi olan **3- hidroksibütirata (beta-hidroksibütirat) indirgenebilir.**
  - ✓ 3-hidroksibütirat, ketoziste kanda ve idrarda nicel olarak baskın olan keton cismidir.
  - ✓ Aseton, spontan (enzimatik olmayan) dekarboksilasyonla asetoasetattan üretilir. **Aseton** uçucu bir ürün olduğu için **akciğerlerden atılabilir.**
- Keton cisimleri, kas ve böbrek gibi dokularda enerji kaynağı olarak kullanılırlar. Açlık esnasında (açlığın 3-5. gününden sonra) beyin de keton cisimlerini okside eder. Beta-hidroksibütirat hücre içine girerek NADH üreten bir reaksiyonla asetoasetata okside olur.
- **Tiyoforaz, asetoasetat** üzerine, **süksinil-KoA'dan Koenzim A'yı transfer** ederek, asetoasetatın **aktive olmasını** ve **TCA döngüsü ile bağlantısını** sağlar. Bu reaksiyon sırasında oluşan asetoasetil-KoA daha sonra iki molekül asetil-KoA'ya parçalanır ve enerji elde etmek için TCA döngüsüne girer.
- Keton cisimlerinin **TCA döngüsü ile ilk bağlantısı, tiyoforaz** (Süksinil-KoA: asetoasetat KoA transferaz) enzimi ile **süksinil-KoA üzerinden** sağlanır. Ancak keton cisimlerinin **enerjiye** dönüşmek üzere **TCA döngüsüne giriş** noktaları **asetil-KoA** üzerinden gerçekleşmektedir.
- Keton cisimleri plazmada **taşıyıcıya ihtiyaç duymazlar.**

"Karaciğerde keton sentezi ve periferik dokularda kullanılması" başlıklı şekile bakınız.

Keton Cisimleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Karaciğerin keton cisimlerini kullanamamasının nedeni hangi enzimin bulunmamasıdır...** TİOFORAZ (= Süksinil- KoA: asetoasetat KoA transferaz)
2. **Hangi amino asidin yıkımı ile oluşan ürün keton cisimlerinin sentezine girmez...** Alanin
3. **Hangi durumda keton cisimlerinin sentezi artmaz...** Karbonhidrattan zengin diyet
4. **Hangi hormon keton cisimlerinin sentezini hızlandırmaz...** İnsülin



Karaciğerde keton sentezi ve periferik dokularda kullanılması

FOSFOLİPİT ve SFİNGOLİPİTLER

1. Aşağıdakilerden hangisinin sentezinde gliserol kullanılmaz? (Nisan-2001, Mayıs-2011)

A) Fosfogliserit B) Trigliserit
C) Sfingolipit D) Plazmalojenler
E) Kardiyolipin

Doğru cevap: C

Soruda, fosfolipitlerin temel özelliklerinden biri olan, gliserol iskeletine sahip olma özelliklerinin bilinmesi istenmektedir.

- **Fosfogliseritler, trigliseritler** ve **kardiyolipin** temel olarak **gliserolden** sentezlenir. **Sfingolipitler** ise yapılarında gliserol yerine bir aminoalkol şeker olan **sfingozin içerirler.**
- **Fosfogliseritler;** fosfolipitlerin ana sınıfını oluştururlar. Hepsi de fosfatidik asit (üçüncü karbonuna fosfat grubu bağlı diaçilgliserol) içerirler. **Fosfatidik asit en basit fosfogliserittir** ve bu grubun diğer üyelerinin **öncül maddesidir.**
- **Trigliseritler;** diğer adı ile **triaçilgliserollerdir**. Adlarından da anlaşılabileceği gibi üç karbonlu bir alkol olan **gliserole üç adet yağ asitinin esterleşmesi sonucu** oluşur. Yağ asitlerinin depo şekli genelde trigliseritler şeklindedir.
- **Plazmalojenler;** eter fosfolipitler veya alkil fosfolipitler olarak da adlandırılan bu fosfolipitlerin en önemli özelliği fosfogliseritlerdeki **yağ asitlerinin** ester değil de **eter bağı ile bağlanmasıdır.**
- **Kardiyolipin;** insanlarda **antijenik** özelliğe sahip **tek fosfolipittir**. 2 molekül fosfatidik asit, fosfat grupları aracılığı ile ek bir gliserol ile birleşmesi ile oluşur. Kardiyolipin [di-fosfatidilgliserol] olarak da tanımlanır.
- **Sfingolipitlerin** iskeletinde gliserol değil **sfingozin bulunur** (sfingozin + yağ asidi = seramit). **Seramit** bütün **sfingolipitlerin öncülüdür.**

"Sfingolipitler ve yapıları" başlıklı şekile bakınız.

2. Aşağıdaki fosfolipidlerden hangisi akciğer sürfaktanın yapısında bulunan lesitindir? (Nisan-2014 Orijinal)

A) Sfingomiyelin B) Fosfatidilinozitol
C) Fosfatidilgliserol D) Fosfatidiletanolamin
E) Fosfatidilkolin

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Akciğerde yüzey gerilimini düşüren (sürfaktan fonksiyonu olan) lesitin hangi gruptandır?** (Nisan-1993, Nisan-1999, Eylül-2002, Nisan-2014 BENZERİ)
>
> A) Kolesterol B) Fosfolipit
> C) Trigliserit D) Sfingolipit
> E) Yağ asiti
>
> ***Doğru cevap: B***

Sürfaktanın yapısı TUS'da 5 defa sorgulanmıştır. Soru, bu kapsamda sorulmuştur.

- **Fosfatidilkolin (Lesitin);**
  - ✓ **Membran yapısında en çok** bulunan fosfolipittir.
  - ✓ **Safranın başlıca bileşenlerinden biri fosfatidilkolindir.** Kolin esansiyel bir amino asit olan **metiyoninden** elde edildiği için tekrar kullanılabilmesi önemlidir.
  - ✓ Fosfatidilkolinin en önemli görevlerinden bir tanesi akciğer tip II pnömositlerden salgılanan sürfaktanın yapısına **dipalmitoil fosfatidilkolin** şeklinde katılarak akciğer yüzey gerilimini ayarlamaktır.



Sfingolipitler ve yapıları

- **Sürfaktan eksikliğinde alveoller ekspiryum sonunda kollabe olur** ve tekrar açılabilmesi için yüksek bir negatif (-) basınca gereksinim gösterir. Doğuştan **eksikliğinde** batı toplumlarında yeni doğan ölümlerinin % 15 inden sorumlu olan Neonatal Respiratuar Distres Sendromu (Hiyalen Membran Hastalığı) meydana gelir. Bu hastalık erişkinlerde tip II pnömositleri hasara uğratan kemoterapi, immun supresyon tedavileri vb durumlarda da meydana gelebilir.

"Fosfogliseritler ve yapıları" başlıklı şekile bakınız

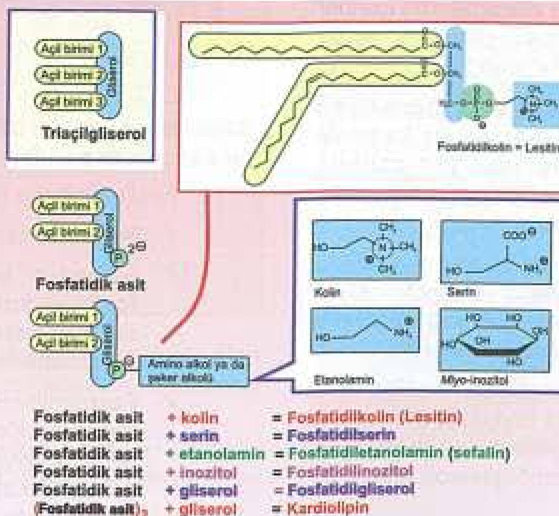
3. Eksikliği prematüre yenidoğanlarda respiratuvar distres sendromuna neden olan sürfaktan maddesinin temel bileşeni aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2012)

A) Dipalmitoillesitin
B) Fosfatidilinozitol
C) Fosfatidilkolin
D) Difosfatidilgliserol
E) Lizofosfatidilkolin

Doğru cevap: A

Soruda, sürfaktanın temel bileşeninin hangisi olduğu sorgulanmaktadır. Seçeneklere fosfatidilkolin (lesitin) ve sürfaktan yapısına katılan temel yapı difosfatidilgliserolün konulmuş olması soruyu ciddi anlamda zorlaştırmıştır.

- Fosfatidilkolinin en önemli görevlerinden bir tanesi **akciğer tip-2 pnömositler**den salgılanan **sürfaktanın** yapısına **dipalmitoil fosfatidilkolin (Dipalmitoil lesitin)** şeklinde katılarak **alveol yüzey gerilimini ayarlamaktır.**
- Sürfaktan eksikliğinde alveoller ekspiryum sonunda kollabe olur ve tekrar açılabilmesi için yüksek negatif bir basınca gereksinim gösterir.
- **Doğuştan** eksikliğinde Batı toplumunda yeni doğan ölümlerinin % 15'inden sorumlu olan **neonatal respiratuar distres sendromu** (hiyalen membran hastalığı) meydana gelir. Bu hastalık erişkinlerde tip-2 pnömositleri hasara uğratan kemoterapi, immün supresyon tedavileri vb durumlarda da meydana gelebilir. Normal bir gebelikte akciğerler 36 veya 37. haftada matürasyona ulaşır. Prematür bebeklerde bu fosfolipit yeterli miktarda sentezlenemez.



Fosfogliseritler ve yapıları

- Lesitin (fosfatidilkolin), gliserol molekülüne iki yağ asiti, bir fosforik asit ve bir kolin eklenmesiyle oluşur. Yağ asitleri palmitat olursa dipalmitoillesitin adını alır.

4. Aşağıdaki fosfolipidlerden hangisinin yapısında iki adet fosfatidik asit bulunur? (Eylül-2014 Orijinal)

A) Fosfatidilkolin B) Fosfatidilserin
C) Kardiyolipin D) Fosfatidiletanolamin
E) Sfingomiyelin

Doğru cevap : C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **İnsanda antijenik özelliğe sahip olan tek fosfolipit aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-2014 BENZERİ)
>
> A) Fosfatidilkolin
> B) Fosfatidilserin
> C) Difosfatidilgliserol
> D) Fosfatidiletanolamin
> E) Sfingomiyelin
>
> ***Doğru cevap: C***

Soruda, antijenik özelliğe sahip bir fosfolipit olan kardiyolipinin diğer adının difosfatidilgliserol olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

- **Kardiyolipin (difosfatidilgliserol);**
  - ✓ **İki molekül fosfatidik asit**in fosfat gruplarının **bir gliserol aracılığı ile birleşmesi** sonucunda meydana gelir.
  - ✓ **Kardiyolipin içeriği en fazla** olan membran **mitokondri iç zarıdır.**
  - ✓ Kardiyolipinin **apopitozda rol** aldığı düşünülmektedir.
  - ✓ İnsanlarda **antijenik özelliğe sahip tek fosfolipittir.**
  - ✓ Antifosfolipit antikorlar (AFA), çeşitli fosfolipit ve protein komplekslerini tanıyan heterojen otoantikorlar grubudur. Örneğin, **lupus antikoagülanı** ve **antikardiyolipin antikorlar** bunlardan birkaç tanesidir. **Sifiliz** tanısında **treponema palliduma** karşı gelişen **antikardiyolipin antikorların** tespit edilmesi önemlidir.

"Fosfogliseritler ve yapıları" başlıklı şekile bakınız

5. Trombosit aktive edici faktör hangi yapıdadır? (Nisan-2003)

A) Gangliozit yapıda B) Sfingomiyelin yapısında
C) Serebrozit yapıda D) Alkil fosfolipit yapıda
E) Glikozaminoglikan yapıda

Doğru cevap: D

Soruda, diğer fosfolipitlerden bağ yapısı ile ayrılan trombosit aktive edici faktörün temel bir özelliği sorgulanmaktadır.

- **Plazmalojenler;**
  - ✓ **Eter fosfolipitler** (alkil fosfolipitler) peroksizomda sentezlenmektedir.
  - ✓ **Trombosit aktive edici faktör (PAF),** açık adı ile **1- alkenil fosfatidilkolin** olup alkil fosfolipitlere örnektir. **Akciğerlerde ödemi arttırır, aşırı duyarlılık reaksiyonlarında, akut iltihabi reaksiyonlarda anaflaktik şokun mediatörü** olarak hareket eder.

6. Plazmalojenlerin yapısında aşağıdaki bağlardan hangisi bulunur? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Amit bağı B) Fosfodiester bağı
C) O-glikozit bağı D) Eter bağı
E) Peptit bağı

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki moleküllerden hangisinin yapısında eter bağı bulunur?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) Kardiyolipin
> B) Polinükleotitler
> C) Glikoprotein
> D) Plazmalojen
> E) Glutatyon
>
> ***Doğru cevap: D***

Plazmalojenler, sentezi peroksizomlarda gerçekleşen fosfolipit türevi moleküllerdir. Sorunun amacı, plazmalojenlerin yapısındaki bağ yapısının bilinmesidir.

- Peroksizomda sentezlenen bir fosfolipit olan **plazmalojenleri** diğer fosfolipitlerden ayıran en önemli özellik yapısındaki fosfogliserit ile yağ asitlerinin **ester bağı** yerine eter bağı yapmalarıdır.
- **Amit bağı (peptit bağı);** bir amino asidin amino grubu ile başka bir amino asidin karboksil grubunun bir su açığa çıkararak yaptığı kovalent bağdır.
- Polinükleotitlerin yapısını oluşturan birden fazla nükleotitin birbiriyle fosfat grupları aracılığı ile oluşturdukları bağ ise **fosfodiester bağlarıdır.**
- Glikoproteinlerin yapısında bulunan bağlar ise **N-glikozit ve O-glikozit bağlarıdır.** Eğer glikoprotein yapısındaki oligosakkaritler, **serin** veya **treonin** amino asitlerinin **-OH** grubu ile glikozit bağı yapıyorsa **O-glikozit, asparajin**in **$-NH_2$ grubu** ile bağ yapıyorsa **N-glikozit** denir.
- **Kardiyolipin,** iki fosfatidik asit içeren bir fosfolipittir. Yapısında ester bağı bulunur. Antijenik bir fosfolipittir. En bol bulunduğu yer mitokondri iç zarıdır.
- **Redükte glutatyon (GSH),** önemli bir hücre içi antioksidan olup, glutamat-sistein-glisinden oluşur.

7. Seramit biyosentezinin başlangıç basamağında gereken moleküller aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Palmitoil-KoA – Serin
B) Propiyonil-KoA – Serin
C) Süksinil-KoA – Serin
D) Süksinil-KoA – Glisin
E) Asetil-KoA – Gliserol-3-fosfat

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Serin
II. Palmitoil-KoA
III. Süksinil-KoA
IV. Glisin
V. Propiyonil-KoA

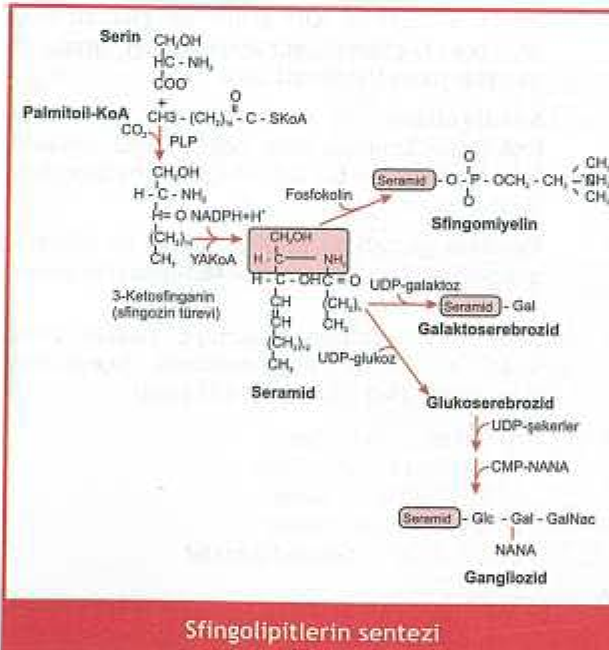
Yukarıdakilerden hangisi veya hangileri seramit biyosentezinin başlangıç aşamasında gereklidir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) I ve II
D) I, II ve III
E) I,II,III, IV ve V

Doğru cevap: C

Karbonhidratlar, proteinler ve yağlar bir araya gelip kompleks bileşikleri oluşturmaktadır. Amino asitler sadece protein sentezinde kullanılmadığı gibi yağ asitleri de sadece enerji elde etmek amacıyla kullanılmaz. Bu soruda sorgulan ikinci haberci fonksiyonu da olan kompleks bir bileşiğin sentezinde de kullanılmaktadır.

- **Serin,** endoplazmik retikulumda piridoksal fosfata gerek duyan bir enzim tarafından katalizlenen bir reaksiyonda **palmitoil-KoA** ile birleşir. Ürün, sfingozinin bir türevidir. Bir açil KoA (yağ asiti) bu bileşiğin nitrojen grubuyla bir amit oluşturur, oluşan bileşik **seramittir.**
  - ✓ Apopitoz, hücre döngüsü, hücre farklılaşması ve yaşlanmasında önemli rolü olan bir ikincil habercidir.
  - ✓ Glikolipitler (veya **sfingolipitler**), **seramit** lipidinden türemiştir.
- Propiyonil-KoA, tek karbon sayılı yağ asitlerinin beta-oksidasyonu sonucu oluşan üç karbonlu bir bileşiktir.
- Süksinil-KoA, sitrik asit döngüsünün yüksek enerjili bileşiğidir.
- Asetil-KoA, glikolizin son ürünü olan pirüvatın oksidatif dekarboksilasyonu ile oluşan iki karbonlu yüksek enerjili bir bileşiktir.
- Gliserol-3-fosfat, triaçilgliserol ve fosfolipit sentezi için gerekli bir bileşiktir.



Sfingolipitlerin sentezi

8. Memeli hücrelerinde membranda sadece ekstrasellüler yerleşimli lipit aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan- 1993)

A) Fosfatidilkolin
B) Fosfatidilserin
C) Sfingomiyelin
D) Glikolipit
E) Fosfatidiletanolamin

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, membran lipitlerinden olan glikolipitlerin sadece ekstrasellüler yerleşimli olduğunun bilinmesidir.

- **Membranlar ikili fosfolipit tabaka şeklinde** tanımlanmaktadır.
- Fosfatidilkolin, fosfatidilserin, fosfatidiletanolamin ve sfingomyelin **fosfolipitler** olup **membranın ekstrasellüler** ve **intrasellüler yüzeyinde yer almaktadır.**
- **Glikolipitler**, sadece **ekstrasellüler alanda** diğer glikoprotein ve karbonhidratlar ile birlikte hücre dış yüzeyinde **bulunur.**

9. Aşağıdakilerden hangisi hücre içi sinyal iletiminde rol alır? (Nisan-1994)

A) Fosfatidilinozitol-1,4-bifosfat
B) Fosfatidilserin
C) Fosfatidilkolin
D) Asetilkolin
E) Histidin

Doğru cevap: A

Soruda, fosfatidilinozitolün hücre içi sinyal iletimindeki rolüne dair temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- Bir çok reseptör, nörotransmitter veya hormonlar fosfolipaz C olarak bilinen membrana bağlı fosfodiesterazı aktive ederek yanıt verirler.
- **Fosfolipaz C;**
  - ✓ Adenilat siklaz benzeri membrana bağlı bir enzimdir.
  - ✓ **Gq proteinin α-subünitesi tarafından uyarılır** ve aktiflenir.
  - ✓ Substratı membrana bağlı bir fosfolipit olan **fosfatidilinozitol-4,5-bifosfattır** ve bu enzimin etkisi ile **inozitol trifosfat** (IP3) **ve diaçilgliserol** (DAG) adlı iki tane ürün ortaya çıkar.
- **İnozitol-1,4,5-trifosfat (IP3);**
  - ✓ **Endoplazmik retikulumdaki reseptörlere** bağlanıp **intrasellüler alana** hızla **Ca^{++} salınımını** sağlar.
  - ✓ İntrasellüler Ca^{++} artışı **kalsiyum-kalmodulin kompleksi** oluşumuna neden olur.
  - ✓ Bu kompleks kısa süreli bir kimyasal sinyaldir. Hızla ikinci haberci olarak inaktif olan 1,4-bifosfat ve inozitol-1- fosfata defosforile olur.
- **Diaçilgliserol;**
  - ✓ **Protein kinaz C'yi uyarır.**
  - ✓ **Protein kinaz C** maksimum aktivite için **kalsiyuma gereksinim** gösterir. **Diaçilgliserolün protein kinaz C'nin kalsiyuma olan afinitesini artırarak** etki gösterdiği düşünülmektedir. Bu iki mesajcı (inozitol-1,4,5- trifosfat ve DAG) sinerjist etki gösterir.

10. G proteinlerine kenetlenmiş reseptörlerle Gqα aracılı sinyal iletiminde;

I. Gqα proteinine GTP bağlanması
II. Fosfolipaz C'nin aktifleşmesi
III. Sitozolde kalsiyum miktarının artması
IV. Protein kinaz C nin aktifleşmesi

olaylarının gelişme sırası aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2015 Orijinal)

A) I-II-III-IV
B) I-II-IV-III
C) II-I-III-IV
D) II-I-IV-III
E) II-III-IV-I

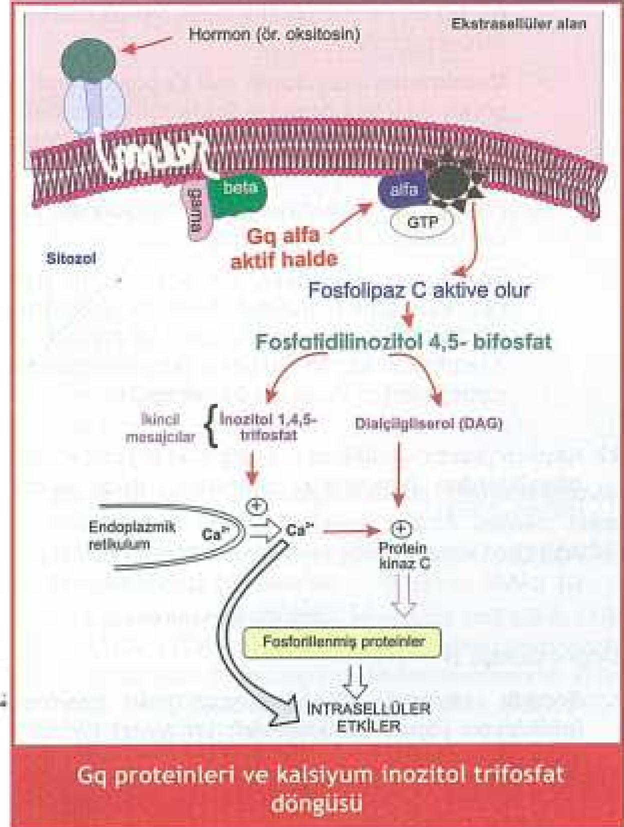
Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> I. Gq alfa proteini görev alır.
> II. Fosfolipaz C enzimi gereklidir.
> III. Protein kinaz C aktive olur.
> IV. Proteinler defosforile hale geçer.
>
> **Kalsiyum inozitol trifosfat döngüsü ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?** (Nisan-2015 BENZERİ)
>
> A) I, II ve III
> B) I, II ve IV
> C) II, III ve IV
> D) II ve III
> E) I ve IV
>
> ***Doğru cevap: A***

Sekonder mesajcı sistemlerden TUS'da hemen her sınavda soru gelmektedir. Bu soruda da, kalsiyum inozitol trifosfat döngüsünde olayların ferçekleşme sırası sorgulanmaktadır.

- **Fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat, membranlarda fosfolipaz C ile yıkıldığı zaman inozitol trifosfat şekline dönüşerek ikincil haberci** etkisi ortaya çıkar.
- **Kalsiyum / fosfatidil inozitol sistemi;**
  - ✓ Birçok nörotransmitter veya hormon fosfolipaz C olarak bilinen membrana bağlı fosfodiesterazı aktive ederek yanıt verirler.
  - ✓ Fosfolipaz C, adenilat siklaz benzeri membrana bağlı bir enzimdir.
  - ✓ Bu enzim, **Gq proteinin α-subüniti tarafında uyarılır** ve aktiflenir. Fosfolipaz C'nin substratı membrana bağlı bir fosfolipit olan **fosfatidilinozitol-4,5-bifosfattır** ve bu enzimin etkisi ile **inozitol trifosfat** ve **diaçilgliserol (DAG)** adlı iki tane ürün ortaya çıkar.
  - ✓ **İnozitol 1,4,5 trifosfat; endoplazmik retikulumdaki reseptörlere** bağlanıp **intrasellüler alana hızla Ca^{++} salınımını sağlar**. İntrasellüler **Ca^{++} artışı kalsiyum-kalmodulin kompleksi oluşumuna** neden olur. Bu kompleks kısa süreli bir kimyasal sinyaldir.
  - ✓ **Diaçilgliserol, protein kinaz C'yi uyarır.** Protein kinaz C maksimum aktivite için **kalsiyuma gereksinim** gösterir. **Diaçilgliserolün protein kinaz C'nin kalsiyuma olan afinitesini artırarak** etki gösterdiği düşünülmektedir. Bu iki mesajcı (inozitol-1,4,5-trifosfat ve DAG) sinerjist etki gösterir.
  - ✓ **Kalsiyum**, tüm **intrasellüler etkilerini Ca^{++} bağlayıcı protein** olan **kalmodulin** ile sağlar. **Kalmodulin, troponin C** (iskelet ve kalp kasında kasılma işleminde Ca^{++} etkisine aracılık eden) ile yapısal benzerlik gösterir. **4 kalsiyum iyonu, kalmodulin** ile bağlanınca yapısal değişiklik ortaya çıkar ve **uyarılmış kalsiyum-kalmodulin kompleksi**, büyük kısmı enzim olan proteinleri uyarır.

* ***Kalmodulin, uygun iyon bağlandığında protein kinazı aktive etmektedir.****



Gq proteinleri ve kalsiyum inozitol trifosfat döngüsü

11. Eikozanoidler hangi yağ asidinden sentezlenir? (Eylül-2013 Orijinal)

A) Araşidonik asit
B) Palmitik asit
C) Oleik asit
D) Stearik asit
E) Palmitoleik asit

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi 20 karbonlu yağ asitlerinden sentezlenir?** (Nisan-1993, Nisan-1997, Eylül-2002, Eylül-2013 BENZERİ)
>
> A) Kolin
> B) Tokoferol
> C) Sfingozin
> D) Miyoinozitol
> E) Prostaglandin
>
> ***Doğru cevap: E***

Sorunun amacı olarak eikosanoitlerin sentezinin 20 karbonlu çoklu doymamış bir yağ asitinden (araşidonik asit) olduğunun bilinmesidir.

- Prostaglandinler ve ilişkili bileşikler olan tromboksanlar, lökotrienler (hepsine birden **eikosanoitler** denilir) oldukça potent bileşiklerdir.

- Prostoglandinlerin diyetle alınan öncül maddesi **esansiyel yağ asiti olan "linoleik asittir** (C18: 29,12). (Aynı zamanda **linolenik asit** de kullanılabilir (C18:29,12,15). Linoleik asit uzama ve desatürasyon işlemleri ile prostaglandinlerin öncül maddesi olan 20 karbonlu 3,4 veya 5 çift bağ içeren çoklu doymamış yağ asitlerine döner.
- **Araşidonik asit;**
  - ✓ **Prostaglandinlerin** çoğunun **öncül maddesidir.**
  - ✓ **Linoleik asitten** sentezinin yanı sıra, **fosfolipaz A2 etkisi ile** membrana bağlı fosfolipitlerden serbestleştirilir.
  - ✓ **Membranda araşidonik asit deposu** olarak iş gören fosfolipit özellikle **fosfatidilinozitoldür.** Fosfatidilinozitolün 2. pozisyonuna araşidonik asit bağlıdır.
  - ✓ Fosfolipaz A2'nin etkisi ile 2. pozisyondaki yağ asiti (araşidonik asit) serbestleşir.
  - ✓ Fosfolipaz A2 etkisi ile araşidonik asit serbestleşmesi travma, hipoksi, epinefrin, bradikinin, trombin, vazopressin ve anjiotensin 2 tarafından artırılır. Bu basamak prostaglandin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağıdır.

12. Aspirin (asetilsalisilik asit) aşağıdaki biyolojik aktif bileşiklerden hangisinin sentezini inhibe eder? (Nisan- 1993)

A) Lökotrienler
B) Prostoglandinler
C) cAMP ve cGMP
D) Endorfinler
E) Enkefalinler

Doğru cevap: B

Soruda, aspirinin siklooksijenaz yolu üzerinde inhibisyon yapıcı etkisine dair en temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- Membran fosfolipitlerinden **fosfatidilinozitol** üzerine **fosfolipaz A2**'nin etki etmesi sonucu **araşidonik asit serbestleşir.**
- Araşidonik asit, lipoksijenaz yoluyla lökotrienleri oluştururken siklooksijenaz yoluyla prostaglandinleri ve tromboksanları oluşturur.
- **Aspirin, siklooksijenaz yolunu inhibe ederek** prostaglandinlerin ve tromboksanların sentezini azaltır.
- **Aspirin, indometazin ve fenilbutazon gibi nonsteroidal antienflamatuar** ilaçlar prostoglandin endoperoksit sentazı, özellikle de **siklooksijenaz-1 (COX-1)** ve **siklooksijenaz- 2 (COX-2) inhibe eder.** Böylece bu tip ilaçlar PgG2 ve PgH2 gibi **prostoglandinlerin sentezini inhibe ederken, lökotrien sentezini etkilemezler.**
- **Aspirin** siklooksijenaz enziminin **geri dönüşümsüz bir inhibitörüdür** fakat diğer nonsteroit antienflamatuar ilaçların yaptığı inhibisyon geri dönüşümlü olup yaklaşık 48 saatte geri döner.

"Fosfatidilinozitol üzerinden fosfolipaz A2 ile araşidonik asit sentezi" başlıklı şekile bakınız.

13. Aşağıdakilerden hangisi lökosit, trombosit ve makrofajlar tarafından lipooksijenaz yoluyla sentezlenerek vasküler permeabiliteyi arttırır, iltihap ve aşırı duyarlılık reaksiyonunda rol oynar? (Nisan-1997)

A) Histamin
B) Adrenalin
C) Lökotrienler
D) Tromboksanlar
E) Prostaglandinler

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, lökotrienlerin temel görevlerinin bilinmesine yöneliktir.

- Fosfatidilinozitol üzerine fosfolipaz C etkisi ile oluşan araşidonik asit, **5-lipooksijenaz ile nötrofillerde 5-hidroksi peroksieikozatetraenoik asite** (5-HPETE) dönüştürülür.
- 5-HPETE **lökotrienleri** meydana getirir.
- **Lipooksijenaz** aktivitesinin **en fazla** olduğu yerler: bazofiller, polimorf nüveli lökositler (PNL),



Fosfatidilinozitol üzerinden fosfolipaz A2 ile araşidonik asit sentezi

trombositler, mast hücreleri, akciğerler, kalp ve vasküler dokulardır. Lökotrienler; nötrofil, PNL ve eozinofil lökositlerin kemotaksisini sağlar.

- Lökotrien sentezinde ilk olarak **LTA4** sentezlenir. LTA4 daha sonra **LTB4** ve **SRS-A** (LTC4, LTD4, LTE4) moleküllerine çevrilir.
- LTA4'den LTB4'e dönüşümde **glutatyon S-transferaz** aktivitesinden yararlanılır.
- **SRS-A, anaflaksinin yavaş etkili maddesi** olup LTC4, LTD4 ve LTE4 ten meydana gelir. Bu madde astmada bronş düz kasını kasar. Hızlı hipersensitivitede polen ve benzeri antijenler IgE molekülleri ile etkileşir ve mast hücrelerine bağlanırlar. Sonuçta SRS-A ve histamin salınır. Bunlar da düz kaslarda kasılma ve küçük damarlarda permeabiliite artışına neden olurlar. Mukus sekresyonunu artırırlar, LTD4 LTC4'e göre çok daha potenttir.

14. Aşağıdakilerden hangisi depolanmadan salınır? (Eylül-1998)

A) Dopamin
B) Histamin
C) Tiroksin
D) Prolaktin
E) Prostaglandin E2

Doğru cevap: E

Soruda, prostoglandinlere dair çok temel bir özellik sorgulanmaktadır.

- **Prostaglandinler,** lokal etkili moleküller olup, sentez bölgelerinde etki gösterip, hızla inaktif ürünlere metabolize olurlar ve **depolanmazlar.**

15. Trombosit agregasyonu aşağıdakilerden hangisi tarafından uyarılır? (Nisan-2000)

A) PGF2 alfa
B) PGE2
C) TXA2
D) LTE4
E) LTB4

Doğru cevap: C

Soruda, tromboksan A2'nin görevinin bilinmesi istenmektedir.

- Trombositler tarafından, **PGH**'den **tromboksan sentaz** aracılığı ile üretilen, trombosit kümelenmesini hızlandıran ve vazokonstriktör etkili olan **tromboksan A2**'dir.

16. Hücre membranı lipitlerinden hem lipooksijenaz hem de siklooksijenaz yolu için araşidonik asit sağlayan hangisidir? (Eylül-2000)

A) Prostasiklin sentetaz
B) Tromboksan sentetaz
C) Fosfolipaz A2
D) Peroksidaz
E) Lesitin kolesterol açil transferaz

Doğru cevap: C

Soruda, eikosanoit sentezi ile ilgili temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- Membran fosfolipitlerinden **fosfatidilinozitol** üzerine, **fosfolipaz A2** 'nin etki etmesi sonucu **araşidonik asit** serbestleşir.
- **Araşidonik asit;**
  - ✓ **Lipooksijenaz** yoluyla **lökotrienleri**
  - ✓ **Siklooksijenaz** yoluyla **prostaglandinleri** ve **tromboksanları** oluşturur.

"Fosfatidilinozitol üzerinden fosfolipaz A2 ile araşidonik asit sentezi" başlıklı şekile bakınız.

17. 5-lipoksijenaz enzimi inhibe edildiğinde, aşağıdaki araşidonik asit ürünlerinden hangisi <u>sentezlenmez</u>? (Eylül-2016 Orijinal)

A) Prostasiklin
B) Prostaglandin H2
C) Tromboksan A2
D) Lökotrien A4
E) Prostaglandin E2

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Araşidonik asitten lipooksijenaz yoluyla sentezlenen aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-2001, Nisan-2004, Eylül-2016 BENZERİ)
>
> A) PGE2
> B) PGG2
> C) Tromboksan A2
> D) PGI2
> E) Lökotrien A4
>
> ***Doğru cevap: E***

Eikozanoidler (prostaglandinler, tromboksanlar, lökotrienler ve lipoksinler) olarak bilinen lokal etkili hormonların sentez yolaklarının sorgulandığı temel bir bilgi sorusudur.

- **Lipooksijenaz sistemi,** araşidonik asiti LTA4, LTB4, LTC4, LTD4 ve LTE4 gibi lökotrienterin sentezinde öncül olan 5- hidroperoksieikozatetraenoik asite (5- HPETE) dönüştürür. Sonuçta LTA4, LTB4, LTC4, LTD4 ve LTE4 sentezlenir.

"Prostaglandin ve lökotrienlerin sentezi" başlıklı şekile bakınız.

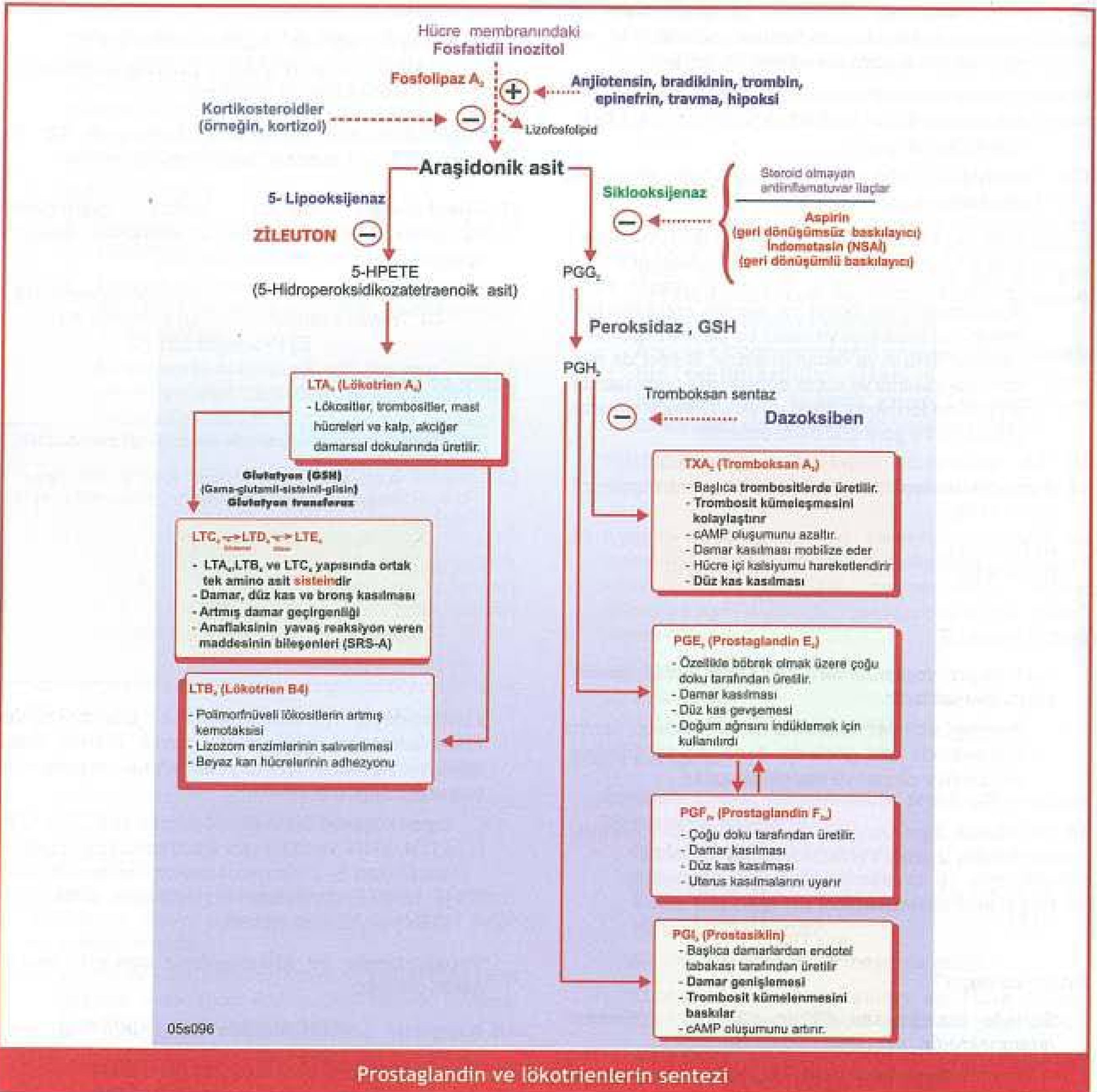
18. Aşağıdaki Lökotrienlerden hangisinin yapısında glutatyon tripeptidi bulunur? (Nisan-2014 Orijinal)

A) Lökotrien A
B) Lökotrien B
C) Lökotrien C
D) Lökotrien D
E) Lökotrien E

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Lökotrien B4'ün yapısına hangi molekülün eklenmesi sonucunda lökotrien C4 oluşur?** (Nisan-2014 BENZERİ)
>
> A) Lösin
> B) Karnitin
> C) Glutatyon
> D) Sitrat
> E) Lizin
>
> ***Doğru cevap: C***

Sorunun amacı, önemli bir tripeptit olan glutatyonun sadece bir antioksidan olmadığı, aynı zamanda antioksidan özellikleri dışında da başka görevlerinin olduğunun bilinmesidir.



Prostaglandin ve lökotrienlerin sentezi

- Birçok hücrede bulunan ve bir **tripeptit-tiyol** olan **(γ-glutamil-sisteinil-glisin) redükte glutatyon**, hidrojen peroksiti kimyasal olarak **detoksifiye** edebilmektedir. Bu reaksiyonu **glutatyon peroksidaz** düzenlemektedir. Ancak bu reaksiyonda okside olarak koruyucu özelliklerini yitiren redükte glutatyonun yerine konması gerekir.
- Hücrelerimiz, indirgeyici elektron kaynağı olarak NADPH'yı kullanan glutatyon redüktazın katalizlediği bir reaksiyon ile tekrardan redükte glutatyonu sentezler. Böylece NADPH, hidrojen peroksitin suya indirgenmesinde indirekt elektron kaynağı olarak rol alır ve **antioksidan savunmaya katkıda** bulunur.
- **Glutatyon** sadece bir antioksidan değildir. Bunun dışında **rol aldığı başlıca olaylar**;
  - ✓ Yabancı bileşik ve ağır metallerin (kurşun, civa ve arseniik vb) **detoksifikasyonu**
  - ✓ **İmmün savunma sistemi**
  - ✓ Gama-glutamil döngüsü ile **amino asitlerin plazma membranından taşınması**
  - ✓ **Prostaglandin** ve **lökotrien sentezi** gibi olaylar sayılabilir.
- Lökotrien sentezinde **ilk olarak LTA4** sentezlenir. LTA4 daha sonra **LTB4** ve **SRS-A** (LTC4-LTD4-LTE4) moleküllerine çevrilir. **LTA4**' den **LTC4'e dönüşüm**de **glutatyon (GSH)** ve **glutatyon S-transferaz** görev alır. **LTA$_4$** glutatyon tripeptidi ile birleşince **LTC4'e** döner. **LTC4** yapısındaki glutatyondan **glutamat ayrılınca LTD4 oluşur. LTD4** yapısındaki sisteinil-glisinden glisin ayrılınca geriye **LTE4** kalır.
- **Lösin ve lizin**, saf ketojenik amino asitlerdir. LTC4 oluşumunda görevleri yoktur.
- **Karnitin**, yağ asitlerinin sitoplazmadan mitokondri matrikse taşınmasında görevlidir. Karaciğer ve böbrekte sentezlenir. Lizin ve metiyonin amino asitleri karnitin yapısına katılan amino asitlerdir.

- **Sitrat,** Krebs Döngüsü'nde sitrat sentaz enziminin katalizlediği basamakla sentezlenir. Yağ sentezi için gerekli olan asetil-KoA'ların karbonlarını sitoplazmaya taşır.

19. N- asetil nöraminik asit aşağıdaki lipitlerden hangisinin yapısında bulunur? (Nisan-2005)

A) Plazmalojen B) Gangliozit
C) Fosfogliserit D) Serebrozit
E) Triaçilgliserol

Doğru cevap: B

Soruda, bir sfingolipit olan gangliozitin yapısının bilinmesi istenmektedir.

- **Gangliozitin** yapısında sfingozin, yağ asidi, oligosakkarit ve en az bir tane olmak üzere **N- asetil nöraminik asit** bulunur.
- **Plazmalojenler,** alkil fosfolipittir. Peroksizomda sentezlenir.
- **Fosfogliseritlerde** ana omurga gliseroldür. Gliserole bağlı 2 yağ asidi, fosfor ve alkol grubundan oluşur.
- **Serebrozitler** glikolipit sınıfındadır. Sfingozinden türetilir.
- **Triaçilgliserol** nötral bir lipit olup, gliserol ve üç tane yağ asitinden oluşur.

20. Aşağıdaki biyomoleküllerden hangisinin yıkımındaki kalıtsal bozukluk lizozomal depo hastalıklarına neden olur? (Eylül-2009, Nisan-2006)

A) Proteoglikanlar B) Triaçilgliseroller
C) Fosfogliseritler D) Glikojen
E) Glikosfingolipitler

Doğru cevap: E

Soruda, sfingolipidozların lizozomal bozuklukla giden hastalıklar olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

- Sfingolipitlerin lizozomal yıkımında bozuklukla giden ve glikolipidoz (sfingolipidoz) olarak da bilinen bir grup hastalık vardır.
- X'e bağlı resesif kalıtılan **Fabry hariç** hepsi **otozomal resesiftir.**
- **Glikolipit** ve **sfingolipitlerin yıkımı,** alfa ve beta galaktozidaz, β-glukozidaz, heksozaminidaz, sfingomyelinaz, sülfataz gibi **lizozomal enzimlerce** sağlanır.
- Sonuç olarak bu enzimlerin eksikliğinde enzimatik blok arkasında kalan sfingolipitler lizozomlarda birikir.
- Glikojen depo hastalıkları lizozomal depo hastalıkları değildir. Bu grup içerisinde sadece Tip-2 pompe hastalığında lizozomal asit maltaz diğer adı ile alfa-1,4- gikozidaz eksik olup lizozomal birikim görülür.
- Bu soruda en çok dikkat edilmesi gereken proteoglikanlardır. Çünkü glikozaminoglikanlar diğer adı ile mukopolisakkaritler de lizozomal enzimlerle yıkılır. Mukopolisakkaridozlar da lizozomal depo hastalıklarıdır. Ancak şıkta adı geçen glikozaminoglikan değil proteoglikanlardır.
- **Trigliserit** ve **fosfogliserit birikimleri lizozomal hastalıklarda olmaz.**

21. Aşağıdaki enzimlerden hangisi sfingolipidlerin yıkımında rol oynamaz? (Nisan-2014 Orijinal)

A) Glikozil transferaz B) β-glikozidaz
C) β-galaktozidaz D) β-hekzoaminidaz
E) Seramidaz

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki enzimlerden hangisi sfingolipitlerin yıkımında görevli bir enzimdir?** (Nisan- 2014 BENZERİ)
>
> A) Hekzosaminidaz
> B) Glikozil transferaz
> C) Glukokinaz
> D) Akonitaz
> E) Heksokinaz
>
> ***Doğru cevap: A***

Sfingolipidozlar konusu TUS'da her zaman sevilen konulardan birisi olup, biyokimya, pediatri ve patoloji gibi branşlarda sık sık sorulmaktadır. Bu soruda amaç glikosfingolipidozlara yol açan başlıca enzim defektlerinin bilinmesidir.

- **Sfingolipidozlar;**
  - ✓ Sfingolipitlerin **lizozomal** yıkımında bozuklukla giden glikosfingolipidozlar olarak da bilinen bir grup hastalıktır.
  - ✓ X'e bağlı resesif kalıtılan **Fabry hariç hepsi otozomal resesiftir.**
  - ✓ Glikolipit ve **sfingolipitlerin yıkımı,** α- ve β-galaktozidaz, β-glukozidaz, heksozaminidaz, sfingomiyelinaz, arilsülfataz A **gibi lizozomal asit hidrolaz grubu** enzimler tarafından sağlanır.
  - ✓ Sonuç olarak bu enzimlerin eksikliğinde enzimatik blok arkasında kalan sfingolipitler lizozomlarda birikir.
  - ✓ Hücrelerin kimyasal kompozisyonu bozulur. Histiositik köpük hücreler oluşur. İçinde köpük hücre oluşan organ büyür, ağırlığı artar, soluklaşır, sertleşir. Beyinde nöron distansiyonu ve nöron kaybı olur. Gri madde yumuşar, beyaz madde eksilir ve beyinde atrofi oluşur.
  - ✓ Gaucher, Niemann-Pick, GM_1 gangliozidozda köpük hücre oluşurken, Tay-Sachs, Krabbe hastalığı, metakromatik lökodistrofide köpük hücre oluşmaz.
  - ✓ Doku örneklerinin, kültür yapılmış fibroblastların, periferik lökositlerin, plazma veya amniotik sıvının analizi ile tanı konulabilir. Bu analizlerde, lizozomal enzim aktivitesinin varlığına ve biriken lipitlere bakılır.
- **Glikozil transferaz;** karbonhidrat sentezinde görev alan bir enzim olup disakkarit ve glikojen gibi polisakkaridlerin yapısında yer alan glikozit bağlarının oluşumunda görev alır.
- **Glukokinaz;** glikolizde görevli bir enzim olup karaciğer ve pankreasta glukozun, glukoz-6-fosfata dönüşümünü katalize eder. Glikolizin düzenleyici enzimidir.

- **Akonitaz;** TCA döngüsünde görevli bir enzimdir. Sitratın, izositrata dönüşümünde görevlidir.
- **Heksokinaz;** glikolizde görevli bir enzim olup karaciğer ve pankreas dışında bulunan bir enzimdir. Glukozun, glukoz- 6-fosfata dönüşümünü katalize eder.

22. Tay Sachs, Niemann Pick ve Gaucher hastalıklarındaki bozukluk nedir? (Eylül-1988, Eylül-1991)

A) Glikoprotein yıkımı
B) Glikolipit birikimi
C) Glikolipit sentezi
D) Glikojen birikimi
E) Mukopolisakkarit birikimi

Doğru cevap: B

Sfingolipidozlarda yıkım bozukluğunun hangi madde ile ilgili olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

- Sfingolipitlerin lizozomal yıkımında bozuklukla giden ve glikolipidoz (sfingolipidoz) olarak da bilinen bir grup hastalık vardır.
- X'e bağlı resesif kalıtılan **Fabry hariç** hepsi **otozomal resesiftir.**
- **Glikolipit** ve **sfingolipitlerin yıkımı, lizozomal enzimlerce sağlanır.**
- Sonuç olarak bu enzimlerin eksikliğinde enzimatik blok arkasında kalan glikolipitler lizozomlarda birikir.

23. Aşağıdakilerden hangisinde gangliozit birikimi vardır? (Eylül-1989, Nisan-1991, Eylül-1996)

A) Tay Sachs
B) Nieman Pick
C) Gaucher
D) Pompe
E) Mc Ardle

Doğru cevap: A

Sfingolipidozlar biyokimyada çok sık sorulan bir soru başlığıdır. Sfingolipidozlar ve eksik olan enzim - biriken maddeler bilinmelidir. Bu sorunun amacı, Tay Sachs hastalığının bilinmesidir.

- **Tay Sachs (GM2 Gangliozidoz)** lizozomal bir enzim olan **heksozaminidaz A** izoenziminin yetersizliğine bağlı olarak gelişir.
- **Niemann Pick hastalığında** sfingomiyelinaz eksik olup biriken madde **sfingomiyelindir.**
- **Gaucher hastalığında** glukoserebrozidaz eksik olup biriken madde **glukoserebrozittir.**
- **Mc Ardle hastalığı, glikojen depo hastalığı tip 5'dir.** Kas fosforilaz eksikliği nedeniyle, kaslarda glikojen birikimi, egzersize karşı intolerans ve miyoglobinüri ile giden bir hastalıktır.

Glikojen depo hastalığı **tip-2 pompe** hastalığında, **lizozomal asit maltaz** diğer adı ile **alfa-1,4- gikozidaz** eksik olup lizozomal **glikojen birikimi** görülür. En yaygın doku tutulumu olan ve en ağır seyreden glikojen depo hastalığı tip 2 Pompe'dir. Glikojen, karaciğer, kalp ve iskelet kasında birikir. Kardiomegali, kas hipotonisi ve splenomegali vardır. 3 yaş altında kalp yetmezliği sonucu ölürler.

"Sfingolipidozlar ve önemli bazı bulgular" başlık tabloya bakınız.

24. Aşağıdakilerden hangisi Niemann Pick'te biriken maddedir? (Eylül-1989, Nisan-1992, Nisan-1999, Eylül-1999, Eylül-2011)

A) Glikoprotein
B) Gangliozit
C) Sfingomiyelin
D) Sfingoglikolipit
E) Mukopolisakkarit

Doğru cevap: C

Sfingolipidozlar tıpta uzmanlık sınavında çok sık sorulan bir başlık olup, sorunun amacı Tay Sachs hastalığının bilinmesidir.

- **Niemann Pick** hastalığında, **sfingomiyelinaz** enzimi **eksik** olup, **sfingomiyelin birikir.**

25. Aşağıdakilerden hangisinde aril sülfataz A eksikliği gözlenir? (Eylül-1992, Nisan-2012)

A) Krabbe
B) Metakromatik lökodistrofi
C) Niemann Pick
D) Von Gierke
E) Gaucher

Doğru cevap: B

Sorunun amacı Tay Sachs hastalığının bilinmesidir.

- **Metakromatik lökodistrofide** eksik olan enzim **aril sülfataz A'dır.** Biriken madde ise **galaktozil sülfatitlerdir.**

"Sfingolipidozlar ve önemli bazı bulgular" başlıklı tabloya bakınız.

26. Gaucher hastalığında aşağıdaki enzimlerden hangisi eksiktir? (Eylül-2015 Orijinal)

A) Hekzoaminidaz A
B) Karnitin açil transferaz I
C) Alfa-galaktozidaz
D) Glikojen fosforilaz
E) Beta-glukozidaz

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Gaucher hastalığında aşağıdakilerden hangisi depolanır?** (Eylül-1989, Nisan-2000, Eylül-2015 BENZERİ)
>
> A) Kolesterol
> B) Sfingomyelin
> C) Glukoserebrozit
> D) Gangliozit
> E) Glikojen
>
> ***Doğru cevap: C***

Sorunun amacı, Gaucher hastalığının bilinmesidir.

- **Gaucher hastalığı;**
  - ✓ En sık görülen glikolipidoz olup **beta-glukozidaz** eksiktir.
  - ✓ Mononükleer fagositer hücrelerde **glukoserebrozit** birikimi görülür.
  - ✓ Histiositik köpük hücreleri bulunur.

Sfingolipidozlar ve önemli bazı bulgular		
Hastalık	Eksik enzim	Önemli klinik bulgular
Tay Sachs	Hegzoaminidaz A	Kiraz kırmızısı makula, mental gerilik, kas güçsüzlüğü, GM-2 gangliozid birikimi
Sandhoff	Hegzoaminidaz A ve B	Kiraz kırmızısı makula, Tay-Sachs'a göre oldukça ciddi GM-2 gangliozid ve globozid birikimi
GM-1 gangliozidoz	β-galaktozidaz	Kiraz kırmızısı makula, gangliozid ve mukopolisakkarid birlikte birikimi. Histiositik köpük hücreler oluşur
Niemann Pick	Sfingomiyelinaz	Kiraz kırmızısı makula, hepatosplenomegali, mental gerilik, erken çocukluk döneminde ölüm, singomiyelin birikimi. Histiositik köpük hücreler oluşur
Gaucher	β-glukozidaz (β-glukoserebrozidaz)	En sık görülen glikolipidoz, ACE enziminde artış, asit fosfataz yüksek, askenazi yahudilerinde taşıyıcılık 1/14, uzun kemiklerde osteoporoz, glukoserebrozid birikimi ve hepato-splenomegali. Histiositik köpük hücreler oluşur
Krabbe	β-galaktozidaz	Beynin beyaz cevherinde globoid cisimler, miyelin çoğu zaman yok. Galaktoserebrozid birikir
Metakromatik lökodistrofi	Arilsülfataz A	Demiyelinizasyon, periferal nöropati, sülfatidler birikir
Fabry	α-galaktozidaz	X'e bağlı resesif, deri lezyonları, globozid birikir
Farber	Seramidaz	İskelet anomalileri, ağrılı ve ilerleyici eklem deformitesi, seramid birikir

- ✓ Tip-1 veya adult Gaucher hastalığı'nda hepatosplenomegali, femur boynu ve uzun kemiklerde erozyon ve hafif anemi görülür.
- ✓ Tip-2 infantil Gaucher hastalığı'nda şiddetli merkezi sinir sistemi tutulumu ile bir yaşın altında ölüm görülür.

27. Gliseroneogenez aşağıdakilerin hangisinde <u>en aktiftir</u>? (Nisan-2012)

A) Yağ dokusu
B) Kalp dokusu
C) Kas dokusu
D) Beyin
E) Böbrek

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, triaçilgliserollerin kaynağı olan gliserol-3-fosfatın nerede sentezlendiğinin bilinmesidir.

- Bu soruda Lippincott, Harper, Bhagava, Devlin ve Tietz gibi önemli textbooklarda bulunmayan bir bilgi sorgulanmaktadır. Soru muhtemelen Lehninger; Principles of Biochemistry 5. Baskı sayfa 822-823'de sadece başlıkta yer alan cümleye dikkat edilerek sorulmuştur. Ancak ilgili sayfalar okunduğunda o kaynakta da bu konu ile ilgili net bir ifade yoktur.
- **Bu konu** ile ilgili bilgi incelendiğinde Lehninger'de ilgili konu başlığında **'Yağ dokusu gliseroneogenez yoluyla gliserol-3-fosfat üretir'** ifadesi yer almaktadır. Bu bilgiye dayanarak soru hazırlanmış gibi duruyor. Başlığın altındaki metin okunduğunda "**yağ dokusunda gliseroneogenez** yolu ile oluşan **gliserol-3-fosfat, triaçilgliserol sentezinde kullanılır**" diyor.
- Ancak yine aynı kaynakta "**Açlık durumunda, karaciğer yağ asitlerinin bağlanabileceği** ve triaçilgliserol sentezi için gerekli olan **gliserol-3-fosfatın %65'ini tek başına sağlamaktadır**" diye ifade ediyor. Ayrıca **glikokortikoitler** (örneğin kortizol) veya dekzametazon gibi sentetik glikokortikoitler **varlığında, karaciğerde gliseroneogenez aktive olup** triaçilgliserol sentezi artarken, **yağ dokusunda gliseroneogenez inhibe** olduğu için **triaçilgliserollerin yıkımı hızlanmakta**dır.

28. Aşağıdaki moleküllerden hangisi membran fosfolipitlerini parçalayan fosfolipaz A2 enziminin etkisi ile ortaya çıkar? (Eylül-2012)

A) Seramit
B) Araşidonik asit
C) N-asetilnöraminikasit
D) Sfingomiyelin
E) Fosfatidiletanolamin

Doğru cevap: B

Soruda, fosfolipaz A2 enziminin eikozanoit sentezinde görev aldığı ve bu enzimin etkisiyle açığa çıkan araşidonik asitin eikozanoitlerin prekürsörü olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

- **Araşidonik asit** 20 karbonlu, dört adet çift bağ içeren bir yağ asiti (eikozatetraenoikasit) olup membran fosfolipitlerinin yapısında yer alır. **Fosfolipaz A2** enzimi fosfolipitlerin 2. karbonuna bağlı **araşidonik asiti serbestleştirerek** eikozanoitlerin (lökotrien, lipoksin, prostaglandin ve tromboksan) sentezinde kullanılmasını sağlar. **Fosfolipaz A2 enzimini glukokortikoitler inhibe eder**ek tüm eikozanoit sentezini baştan engeller.
- **N-asetilnöraminik asit (NANA)** glikoproteinlerin ve gangliozitlerin yapısında bulunur, 9 karbonlu bir aminoşekerdir.
- **Sfingomiyelin** miyelin kılıfının yapısında bulunur, sfingomiyelinaz tarafından lizozomlarda parçalanır.
- **Fosfatidiletanolamin** bir gliserofosfolipit olup fosfatidik asitin etanolaminle birleşmiş şeklidir.

Lipit Metabolizması

Fosfolipit ve Sfingolipitler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Kolera toksininin bağırsaklardaki reseptörü hangi yapıdadır ... GM-1 gangliozit
2. Mitokondri iç zarında en çok bulunan fosfolipit... Kardiyolipin
3. Apopitozda rol alan, sadece mitokondride yer alan ve insanda antijenik özelliğe sahip olan tek fosfolipit hangisidir... Kardiyolipin
4. Apopitoz, hücre döngüsü, hücre farklılaşması ve yaşlanmasında önemli bir rol alan, ikinci haberci olan sfingolipit hangisidir... Seramit
5. Safra yapısında yer alan başlıca fosfolipit hangisidir... Fosfatidil kolin (Lesitin)
6. Membranlar üzerinde bulunan, bazı enzimler (alkalen fosfataz, lipoprotein lipaz ve 5'-nükleotidaz vb) ve parazitler (Leishmania, Trypanosoma vb) için bağlanma bölgesi oluşturan fosfolipit... Glikozile fosfatidil inozitol (GPİ kancası)
7. Glikozile fosfatidil inozitol (GPİ) kancasını kodlayan, Fosfatidil inozitol glikan-A (PİG-A) geni mutasyonları nedeni ile gelişen hastalık... Paroksismal Nokturnal Hemoglobinüri
8. Tromboksan sentaz enziminin inhibitörü olup TxA2 sentezini durduran madde... Dazoksiben
9. Seramidaz eksikliği olan ve seramit birikimi ile giden, iskelet anomalileri ve ağrılı ilerleyici eklem deformitesi görülen sfingolipidoz hangisidir... Farber
10. Hangi hastalığın tanısında asit-Ham testi kullanılmaktadır... Paroksismal Nokturnal Hemoglobinüri

KOLESTEROL

1. Yağ asitleri, aşağıdaki moleküllerden hangisinin yapısında <u>bulunmaz</u>? (Nisan-2010)

A) Fosfolipit
B) Sfingolipit
C) Trigliserit
D) Kolesterol
E) Glikolipit

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, serbest kolesterol yapısında yağ asiti bulunmadığının bilinmesidir.

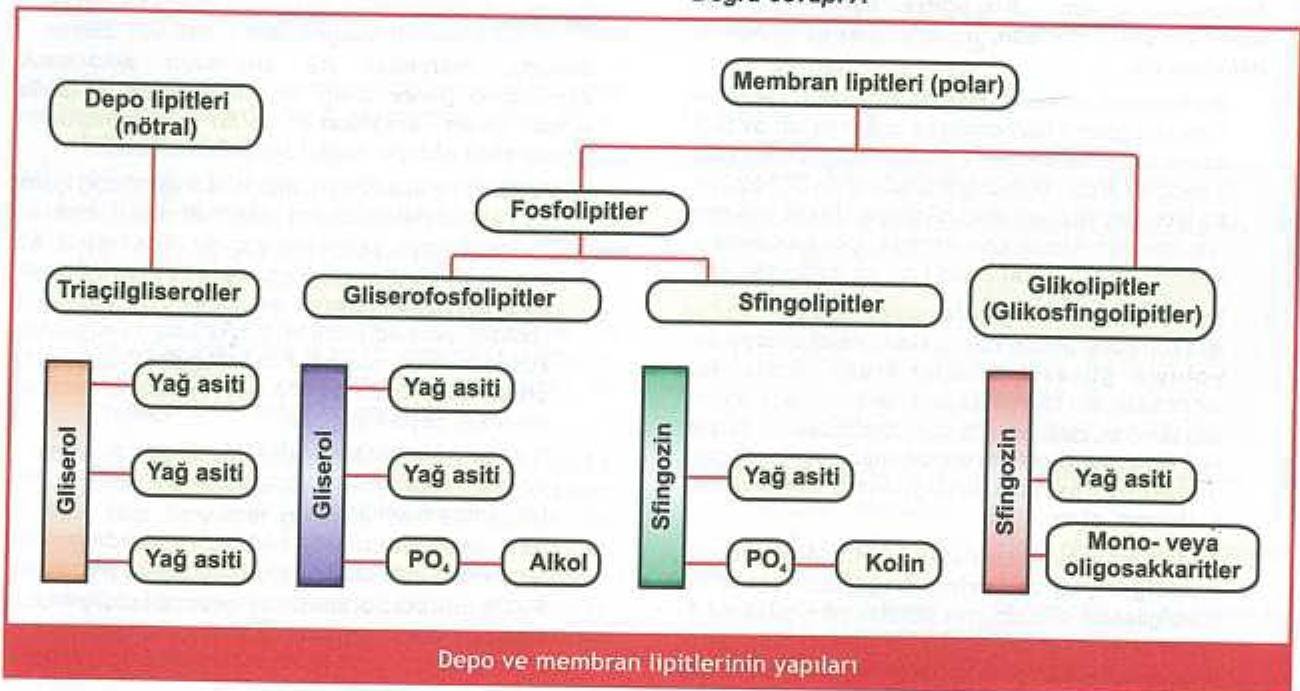
- **Kolesterol,** 27 karbonlu bir molekül olup yağ asidi içermez. Kolesterolün **3. karbonuna** bağlı hidroksil grubu bir yağ asidi ile birleşirse **kolesterol esteri** oluşur. Kolesterol bazı yapısal ve sentezsel amaçlar için gerekli değilse **Açil-KoA: Kolesterol açiltransferaz (ACAT)** enzimi tarafından esterleştirilir. ACAT bir yağ asitini bir yağ açil-KoA'dan kolesterole transfer eder, böylece hücre içinde depolanabilen bir kolesterol esteri oluşur.
- **Fosfolipitler;** gliserol, yağ asitleri ve bir alkol (örneğin kolin, inozitol) bulunur.
- **Sfingolipitler;** serin ve palmitattan (yağ asidi) oluşan sfingozin içerirler.
- **Trigliseritler;** gliserol ve üç adet yağ asiti içerir.
- **Glikolipitler;** sfingozin, yağ asidi ve monosakkaritler içerir.

"Depo ve membran lipitlerinin yapıları" başlıklı şekile bakınız.

2. Aşağıdakilerden hangisinin biyosentezinde başlangıç molekülü kolesterol <u>değildir</u>? (Nisan-1997, Nisan-1998, Eyül-2012)

A) Aseton
B) Kolik asit
C) Aldosteron
D) Progesteron
E) Kenodeoksikolik asit

Doğru cevap: A



Depo ve membran lipitlerinin yapıları

Kolesterol birçok maddenin sentezinde öneme sahip bir molekül olup, soruda kolesterolden sentezlenen maddelerin bilinmesi istenmektedir.

- Kolesterol;
  - ✓ İnsanlarda en yaygın steroldür ve hemen hemen tüm dokularda sentezlenir.
  - ✓ Kolesterolün değişik görevleri mevcuttur; kolesterol bütün **hücre zarlarının bileşenidir, safra tuzları (kolik asit ve kenodeoksikolik asit), steroit hormonları** ve **D vitaminin öncüsüdür.**
  - ✓ **Karaciğer** vücudun **kolesterol dengesinin düzenlemesinde merkezi bir role sahiptir.** Karaciğere değişik yollardan kolesterol gelir ve birkaç şekilde karaciğeri terk eder.
  - ✓ **Karaciğer kolesterolünün ana kaynakları; diyetle** alınması, **ekstrahepatik dokularda sentezi** ve **de-novo sentezlenmesidir.**
  - ✓ Kolesterolün **karaciğerden ayrılırken izlediği** başlıca **yollar; safrada değişmemiş kolesterol,** periferik dokulara gönderilen **lipoproteinlerin (HDL ve VLDL) yapısında** ve bağırsak lümenine salgılanan **safra tuzları** şeklindedir.
  - ✓ **Plazma** kolesterolünün **çoğu esterleşmiş** bir şekildedir ve esterleşme kolesterolü daha da **hidrofobik** yapar. Kolesterol hidrofobik özelliğinden dolayı ya bir **lipoprotein partikülünün bileşeni** olarak proteinle birlikte veya **safradaki fosfolipit** ve **safra tuzları tarafından çözünmüş** halde taşınmalıdır.
  - ✓ **Kolesterolden sentez edilen yapılar** glikokortikoid, aldosteron, testosteron, östradiol, progesteron, D vitamini ve safra asidleridir.
- Keton cisimlerinin sentezi mitokondride yağ asitlerinin oksidasyonundan oluşan **asetil-KoA** moleküllerinin oksidasyonu ile gerçekleşir. **Aseton** bir keton cismi olduğu için başlangıç molekülü **asetil-KoA**'dır.
- **Trigliseritler:** Diyetle alınan ya da yağ asitlerinden sentezlenen trigliseridler vücudun en büyük enerji deposudurlar. Özellikle yağ dokusunda depolanırlar. Trigliseritler, **üç karbonlu** bir molekül olan **gliserol fosfatın** her bir karbonuna bir adet olmak üzere toplam **üç yağ asidinin eklenmesi** ile **meydana gelir**. Dolayısı ile **triaçilgliserol** sentezinde **kolesterol görev almaz.**

3. Aşağıdakilerden hangisi kolesterolden <u>sentezlenmez</u>? (Ağustos-2017Orijinal)

A) Kalsitriol **B)** Kolik asit
C) Östron **D)** Adrenalin
E) Aldosteron

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Kolesterol aşağıdakilerden hangisinin sentezinde <u>görev almaz</u>?** (Ağustos-2017 BENZERİ)
>
> A) D vitamin B) Safra asitleri
> C) Testosteron D) Dopamin
> E) Kortizol
>
> ***Doğru cevap: D***

Kolesterolün değişik görevleri mevcuttur; kolesterol hücre zarlarının bileşenidir, safra tuzları, steroit hormonları ve D vitaminin öncüsüdür. Soruda, daha önceden de olduğu gibi kolesterolden sentezlenen moleküllerin bilinmesi istenmektedir.

- **Dopamin, norepinefrin** ve **epinefrin (adrenalin)** biyolojik olarak **aktif aminlerdir** ve **katekolaminler** olarak adlandırılırlar. **Katekolaminler tirozinden sentezlenir.**
- **D vitaminleri, hormon benzeri fonksiyonlara sahip** olan bir grup sterollerdir. Kolesterol sentezinde bir ara metabolit olan **7-dehidrokolesterol,** insanlarda dermis ve epidermiste **güneş ışığı etkisi ile kolekalsiferole çevrilir. 7- dehidrokolesterol,** insanlarda dermis ve epidermiste **güneş ışığı etkisi ile kolekalsiferole çevrilir.** Deriden gelen Vit D3, 25 (OH) Vit D3'e dönüşür. Vit D3 nin **25. karbon atomunu hidroksile eden 25 hidroksilaz enzimi, oksijen, NADPH ve mg gerektiren hepatik mikrozomal bir enzimdir.** 25- OH Vit D3, **Vit D bağlayıcı proteine** bağlanarak kan yolu ile **böbreğe** gider. 25-OH D3 böbrek kortikal hücre mitokondrisinde **bulunan** ve düzenleyici **bir enzim** olan **25-hidroksikolekalsiferol 1-α hidroksilaz** tarafından 1. pozisyonda tekrar hidroksillenir ve **1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25-diOH D3) oluşur.**
- **Safra asitleri, karaciğerde kolesterolden** çok basamaklı bir metabolik yol ile sentez edilirler. Safra asiti sentezinde **düzenleyici basamak** steroit halkasına **mikrozomal sitokrom p450 7-α-hidroksilaz** tarafından hidroksil grubunun bağlanmasıdır. Bu basamak **kolik asit** tarafından inhibe edilir.
- **Kolesterol beş sınıf steroit hormonun** (glukokortikoitler, mineralokortikoitler, androjenler, östrojenler, progestinler) **öncül maddesidir.**

4. Kolesterol senteziyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Nisan-2015 Orijinal)

A) HMG–KoA redüktaz enziminin aktivitesi fosforilasyon – defosforilasyon ile düzenlenir.
B) Kolesterol sentezinin regülasyonunda hız sınırlayıcı enzim HMG–KoA redüktazdır.
C) Statin türevi ilaçlar HMG–KoA redüktaz enziminin kompetitif inhibitörleridir.
D) İnsülin, HMG–KoA redüktaz enziminin gen ekspresyonunu azaltır.
E) HMG–KoA redüktaz enziminin ekspresyonu SREBP-2 transkripsiyon faktörüyle kontrol edilir.

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Kolesterol senteziyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?** (Nisan-2015 BENZERİ)
>
> A) HMG–KoA redüktaz enziminin aktivitesi kolesterol tarafından negatif feedback ile düzenlenir.
> B) HMG–KoA redüktaz enzimi düz endoplazmik retikulumda yer alır.
> C) Statin türevi ilaçlar HMG–KoA redüktazı inhibe eder.
> D) İnsülin, HMG–KoA redüktazı inhibe eder.
> E) Kolesterol sentezi sırasında ilk oluşan izopren türevi madde izopentenil pirofosfattır.
>
> ***Doğru cevap: D***

Lipit Metabolizması

Sorunun amacı, kolesterol sentezindeki hız kısıtlayıcı enzimin ve özelliklerinin bilinmesidir.

- **Kolesterol** insanlarda en yaygın steroldür ve hemen hemen tüm dokularda sentezlenir. Kolesterol sentezi **sitozol** ve **düz endoplazmik retikulum**da gerçekleşir. Kolesterolün değişik görevleri mevcuttur; kolesterol bütün **hücre zarlarının bileşenidir, safra tuzları, steroit hormonlar** ve **D vitaminin öncüsüdür.**
- **HMG-KoA redüktaz** kolesterol biyosentezinde **düzenleyici enzimdir**. Kolesterol sentezinin düzenlenmesine baktığımızda birkaç yol göze çarpmaktadır. HMG-KoA redüktaz enzimi farklı metabolik yollar ile kontrol edilir.
  - ✓ Kolesterol negatif feed back yolu ile **HMG-KoA redüktazı inhibe eder**.
  - ✓ **Glukagon**, enzimi **fosforilleyerek inaktive edip** kolesterol sentezini inhibe ederken, **insülin,** enzimi **defosforile ederek aktifler** ve kolesterol sentezini hızlandırır.
  - ✓ Karaciğer hücreleri tarafından alınan **şilomikron kalıntıları,** karaciğer ve periferik dokular tarafından alınan **düşük dansiteli lipoproteinler kolesterol sağladıkları** için, **HMG-KoA redüktaz geni transkripsiyonu baskılanır** ve **de-novo kolesterol sentezi azalır**.
  - ✓ Lovastatin, simvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin ve atorvastatin gibi **statin grubu ilaçlar HMG-KoA redüktaz** enziminin geri dönüşümlü ve **yarışmalı inhibitörleridir.** Bu ilaçlar **hiperkolesterolemili hastaların tedavisinde** kolesterol düzeyini düşürmek için kullanılır. HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin en sık yan etkileri gastrointestinal yan etkilerdir. Ancak en önemli yan etki miyopati ve rabdomyolizdir. Bu sebeple CK (Kreatin kinaz) ile takip edilirler. Hepatotoksik ve teratojeniktirler.
  - ✓ **HMG-KoA redüktaz gen** ekspresyonu, redüktaz geninin yukarı kısmında bulunan DNA parçasındaki **sterol düzenleyici elemente (SRE) bağlanan** bir **transkripsiyon faktörü** (sterol düzenleyici elemente bağlanan protei veya **SREBP**) tarafından **kontrol edilir. SREB** başlangıçta **ER membranı** ile **ilişkili** durumdad Proteolitik kesim neticesinde **proteinin akti formu serbestleşir** ve **çekirdeğe** gide SREBP, **DNA'ya bağlandığında redüktaz geninin ekspresyonu artar**. Örn. Kolesterol seviyesi düştüğünde **SREBP aktivasyonu** gerçekleşir. **HMG-KoA redüktaz artar** ve daha çok **kolesterol sentezlenir.**

5. Hidroksimetilglutaril-KoAredüktaz, aşağıdakilerden hangisinin sentezlendiği metabolik yolun ana kontrol enzimidir? (Nisan-1991, Nisan-2002, Nisan-2008)

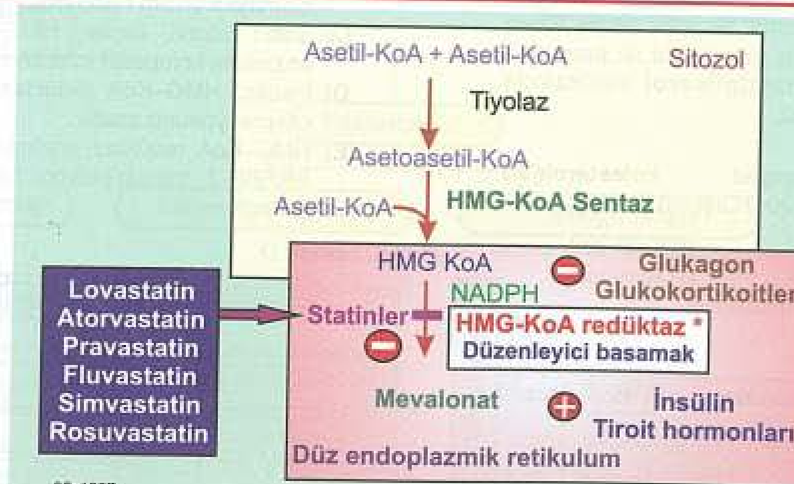
A) Trigliseritler
B) Fosfolipitler
C) Koenzim Q
D) Keton cisimleri
E) Kolesterol

Doğru cevap: E

Soruda, kolesterol sentezi için çok temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- Kolesterol sentezinin düzenlenmesine baktığımızda birkaç yol göze çarpmaktadır. **Kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı** basamağı düzenleyen **HMG-KoA redüktaz** enzimi farklı metabolik yollarla kontrol edilir;
  - ✓ **Kolesterol negatif feed back** yolu ile **HMG-KoA redüktazı inhibe eder.**
  - ✓ **Glukagon**, enzimi **fosforilleyerek** inaktive ederek kolesterol sentezini **inhibe** ederken, **insülin,** enzimi **defosforile ederek** aktifler ve kolesterol sentezini **hızlandırır.**
  - ✓ Karaciğer hücreleri tarafından alınan **şilomikron kalıntıları** ve hem karaciğer hem de periferik dokular tarafından alınan **düşük dansiteli lipoproteinler kolesterol sağladıkları** için, **HMG-KoA redüktaz geni transkripsiyonu baskılanır** ve **de-novo kolesterol sentezi azalır.**

"HMG-KoA redüktaz ve kontrolü" başlıklı şekile bakınız.



HMG-KoA redüktaz enzimi ve kontrolü

6. **Kolesterol biyosentezinde rol almayan enzim aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-1996)

A) HMG-KoA redüktaz B) Skualen epoksidaz
C) Mevolanat kinaz D) HMG-KoA liyaz
E) Tiolaz

Doğru cevap: D

Soruda, kolesterol sentezinde görevli enzimlerin bilinmesi istenmektedir. Ancak seçeneğe keton sentezinde görevli olup HMG-KoA'dan asetoasetat oluşumunu katalize eden enzimin konulması soru için kolaylaştırıcı bir unsurdur.

"Keton cisimlerinin sentezi" başlıklı şekile bakınız.

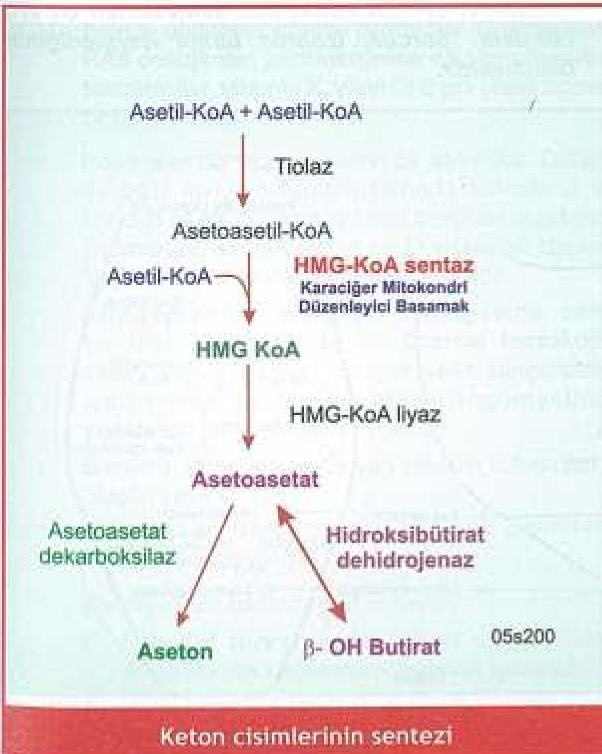
7. **Aşağıdakilerden hangisi insanda kolesterolün kullanım yollarından biri değildir?** (Eylül-2006)

A) Hücre zarlarının yapısına katılmak
B) Steroit hormon sentezi
C) Safra asit sentezi
D) Enerji elde etmek üzere oksidasyon
E) Vitamin D sentezi

Doğru cevap: D

Kolesterol halka yapısı su ve karbondioksite metabolize olamaz, dolayısıyla kolesterolden enerji elde edilemez.

- Kolesterol insanlarda en yaygın steroldür ve hemen hemen tüm dokularda sentezlenir. Kolesterolün değişik görevleri mevcuttur; kolesterol bütün **hücre zarlarının bileşenidir, safra tuzları (kolik asit** ve **kenodeoksikolik asit), steroit hormonları** ve **D vitaminin öncülüdür.**
- Kolesterolün halka yapısı insanlarda su ve karbondioksite metabolize edilemez ve bütün sterol halkası şeklinde atılır.



Keton cisimlerinin sentezi

8. **Aşağıdakilerden hangisi kolesterol sentezinde görev almaz?** (Eylül-1990)

A) NADPH B) Oksijen
C) FAD D) Sitokrom P450
E) Magnezyum

Doğru cevap: D

Kolesterol metabolizmasına dair bilgiler TUS'da sıklıkla sorgulanmaktadır. Bu soruda da, kolesterol sentezine dair temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

Kolesterol sentezi 5 aşamada gerçekleşir;

- ✓ Asetil-KoA'den mevalonat sentezi (NADPH kullanılır).
- ✓ Mevalonattan aktif izopentenil pirofosfat oluşur (Mg, ATP kullanılır).
- ✓ İzopentenil pirofosfattan skualen sentezi.
- ✓ Skualen lanosterole çevrilir (NADPH ve FAD kullanılır. (Lanosterol kolesterol sentezindeki ilk steroit bileşiktir).
- ✓ Lanosterol kolesterole çevrilir (NADPH ve O_2 kullanılır).
  - **Sitokrom P_{450}** kolesterol sentezinde **görev almaz.** Ancak **kolesterolden, steroit hormon sentezi, D vitamini sentezi** ve **safra asit sentezinde görev alır.**

9. **Steroit bileşiklerin en erken kademesinde hangi madde vardır?** (Eylül-1991)

A) Kolesterol B) Progesteron
C) Lanosterol D) Pregnenolon
E) Testosteron

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, ilk ortaya çıkan steroit bileşiğin lanosterol olduğunun bilinmesidir.

- **Kolesterol** tüm steroit bileşiklerin ön maddesi olmasına rağmen kolesterol sentez basamaklarında kolesterolden önce **ilk ortaya steroit yapılı bileşik lanosteroldür.**
- **Lanosterol** kolesterol halkası sentezlenirken, kolesterol **halkasının tamamen kapanmış** ve **ilk tamamlanmış** halidir.

10. **Aşağıdakilerden hangisi asetil-KoA ve asetoasetil-KoA'dan sentezlenip mitokondride keton cisimlerine sitoplazmada kolesterole dönüştürülebilir?** (Nisan-1999)

A) HMG-KoA B) Malonil-KoA
C) Propiyonil-KoA D) Metilmalonil-KoA
E) Mevalonik asit

Doğru cevap: A

Soruda, karaciğerde HMG-KoA sentazın mitokondriyal ve sitoplazmik formlarının olduğunun, HMG- KoA'nın kolesterol ve keton sentezi için ortak madde olduğunun bilinmesi istenmektedir.

Lipit Metabolizması

- Kolesterol sentezinde ilk iki reaksiyon keton cisimlerini üreten metabolik yollarla benzerdir. Bu reaksiyonlar **3- hidroksi-3-metilglutaril-KoA (HMG-KoA)** üretimine neden olur. Önce **iki tane asetil-KoA** molekülü **asetoasetil- KoA** oluşturmak üzere birleşir ve buna **HMG-KoA sentaz** enziminin düzenlediği bir reaksiyon ile **üçüncü bir asetil- KoA'dan parça** eklenir ve **HMG-KoA** meydana gelir.
- Karaciğer parankim hücreleri **HMG-KoA sentaz** enziminin **iki** tane **izoenzimini** içerirler. **Sitozolik enzim kolesterol sentezinde** rol alırken, **mitokondriyal formu keton cismi sentezinde rol alır.**

"Karaciğerde mitokondriyal ve sitoplazmik HMG-KoA sentaz" başlıklı şekile bakınız.

11. Kolesterol biyosentezinde izopren türevi ilk ara bileşik aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2001)

A) Skualen **B)** Mevalonat
C) İzopentenil pirofosfat **D)** Farnesil pirofosfat
E) 3-Hidroksi-3-metilglutaril-KoA

Doğru cevap: C

Soruda, kolesterol sentezinde önemli bir ara ürün olan izopentenil pirofosfatın bilinmesi istenmektedir.

Kolesterol biyosentezi;

1. **Basamak;** Asetil-KoA'dan mevalonat oluşur. Bu basamakta Tiyolaz, HMG-KoA sentaz ve HMG-KoA redüktaz görev alır. **HMG-KoA redüktaz** kolesterol sentezinde **hız kısıtlayıcı enzimdir.**
2. **Basamak;** Mevalonattan aktif izoprenoit bileşimlerini oluşturur. Bu basamakta **ilk izoprenoit birimi olan izopentenil pirofosfat oluşur.**
3. **Basamak;** Altı izoprenoit birimi birleşerek bir ara ürün olan skualeni oluştururlar.
4. **Basamak;** Skualen lanosterole çevrilir.
5. **Basamak;** Lanosterol kolesterole çevrilir.

"Kolesterol sentezi" başlıklı şekile bakınız.

12. Aşağıdaki moleküllerden hangisi izopren türevi lipitlerden biri <u>değildir</u>? (Nisan-2014 Orijinal)

A) Kardiyolipin **B)** Safra asitleri
C) D vitamini **D)** Kortizol
E) Aldosteron

Doğru cevap: A

13. Aşağıdaki yapılardan hangisi, izopren bileşiği veya türevi <u>değildir</u>? (Eylül-2014 Orijinal)

A) Ubikinon **B)** Dolikol
C) C vitamini **D)** E vitamini
E) K vitamini

Doğru cevap: C

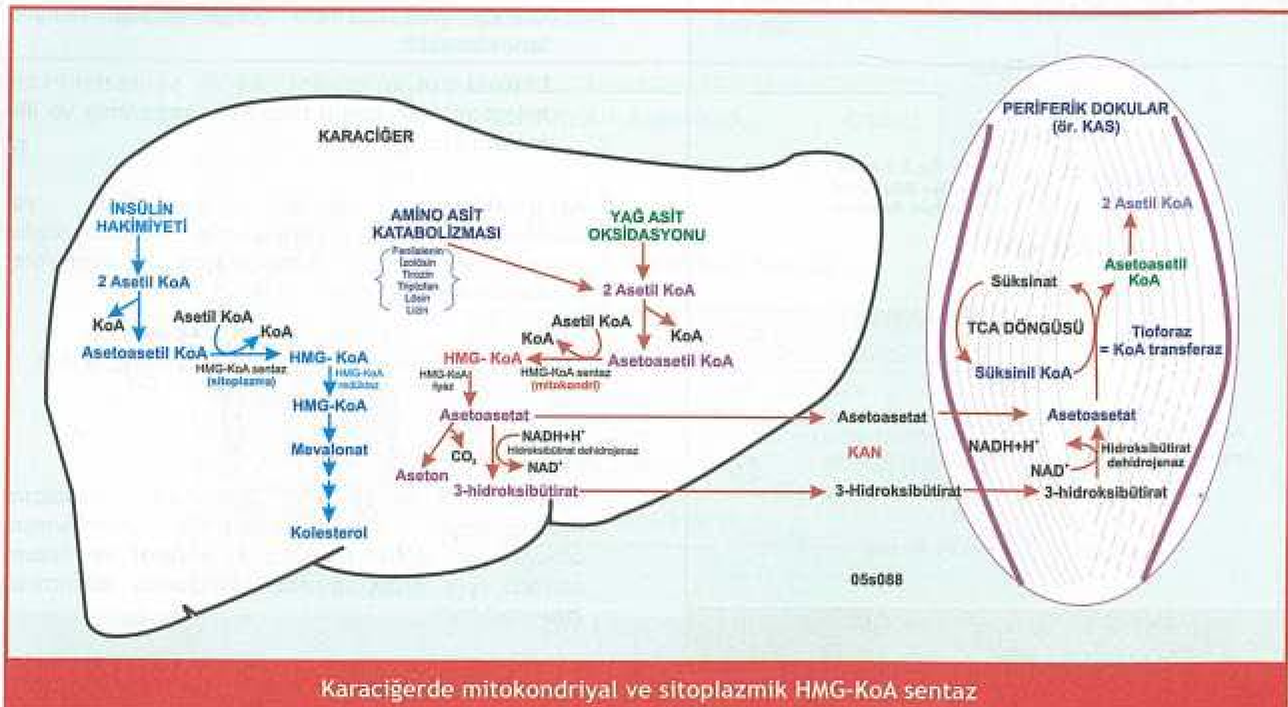
14. Aşağıdakilerden hangisinin yapısında beş karbonlu izopren üniteleri <u>bulunmaz</u>? (Ağustos-2017 Orijinal)

A) Seramit **B)** Dolikol
C) A vitamini **D)** E vitamini
E) K vitamini

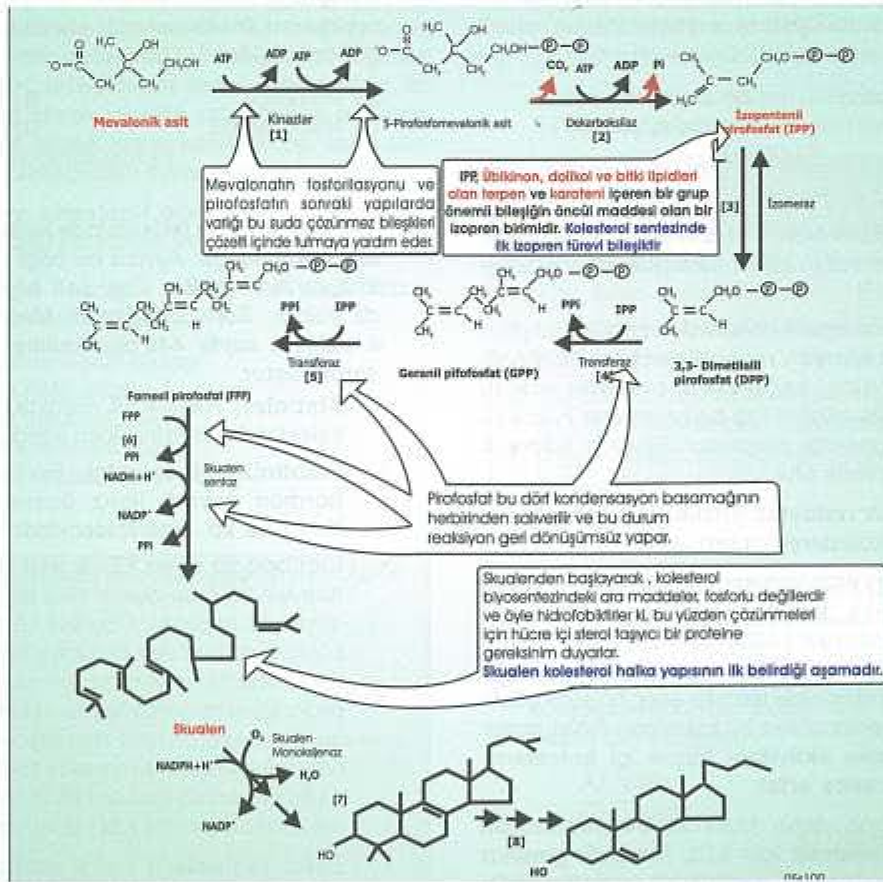
Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> I. Sfingomyelin
> II. Dolikol
> III. Safra asitleri
> IV. Vitamin A
> V. Vitamin D
>
> **Aşağıdakilerden hangisi veya hangileri izopren birimi içeren bileşiklerdir?** (Nisan-2014 BENZERİ, Eylül-2014 BENZERİ, Ağustos- 2017 BENZERİ)
>
> A) Yalnız I B) I ve III
> C) I ve IV D) I ve V
> E) II, III, IV ve V
>
> ***Doğru cevap: E***

İzopren birimi beş karbondan oluşan bir yapıdır. Kolesterol sentezi esnasında sentezlenen bir ara bileşiktir. Soruda, izopren birimi içermediğinin bilinmesidir.

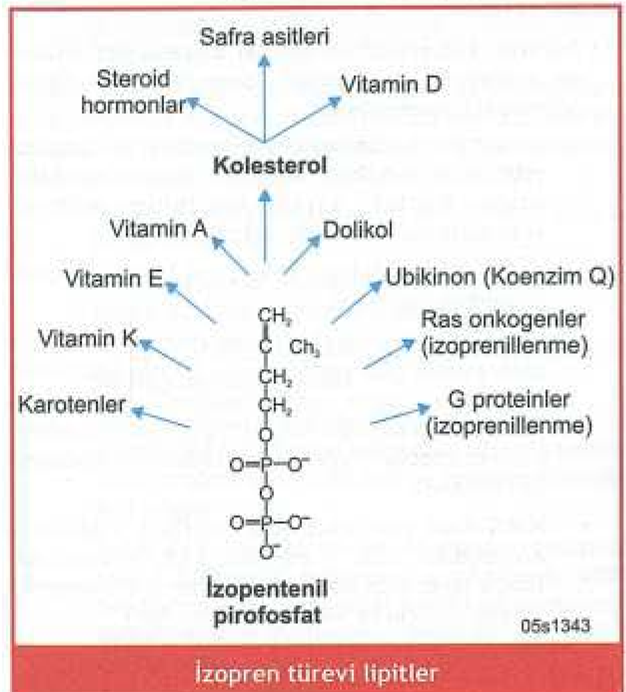


Karaciğerde mitokondriyal ve sitoplazmik HMG-KoA sentaz



Kolesterol sentezi

- Kolesterol sentezi esnasında **izopentenil pirofosfat** adında bir ara ürün meydana gelir. Bu madde kolesterol sentezindeki ilk izopren bileşiğidir. Daha sonra farnezil pirofosfat sentezlenir. Farnezil pirofosfattan **dolikol, hem a, ubikinon, prenile proteinler (G proteinleri, RAS onkojenler, protonkojenler v.b.) karotenoitler, tokoferoller, vitamin K, vitamin E** gibi çeşitli izopren birimleri oluşur.
- Kolesterol de izopren türevi bir steroldür. Dolayısı ile bazı lipit sınıflandırmalarında kolesterol ve bundan oluşan kolesterol türevi bileşikler de **(steroit hormonlar, safra asitleri ve D vitamini)** izopren türevi steroller olarak kabul edilmektedir.
- **Sfingomyelin,** sfingozin omurgasına sahip bir sifingolipittir. **Seramitin** üzerine **fosfokolin** eklenmesiyle oluşur. Sfingomiyelin sfingolipitler içerisindeki tek **fosfolipittir. Sfingomyelinin yapısında izopren birimi yoktur.**
- **Seramit,** sifingozin ve bir yağ asidinin birleşmesi ile oluşan yapıdır.
- **Sifingozin,** serin amino asidi ile palmitatın birleşmesinden oluşur.
- **Kardiyolipin (difosfatidil gliserol);**
  - ✓ **Gliserol türevi** bir **fosfolipit** olup **izopren üniteleri** veya **kolesterol halkası içermez**.
  - ✓ İki molekül fosfatidik asitin fosfat grupları ile bir gliserole bağlanması ile oluşur.
  - ✓ Kardiyolipin içeriği en fazla olan membran **mitokondri iç zarıdır.**
  - ✓ Kardiyolipinin **apopitozda rol** aldığı düşünülüyor.
  - ✓ İnsanlarda **antijenik** özelliğe sahip tek fosfolipittir.
    - Antifosfolipit antikorlar , çeşitli fosfolipit ve protein komplekslerini tanıyan heterojen otoantikorlar grubudur (Örneğin; lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikorlar)



İzopren türevi lipitler

15. Hücre tarafından LDL'nin hücre içine alınması ile aşağıdakilerden hangisinin sentezi inhibe olur? (Eylül-1993)

A) Fosfolipit sentezi
B) Kolesterol sentezi
C) Üre döngüsü
D) Krebs döngüsü
E) Glikoliz

Doğru cevap: B

Soruda, kolesterolün HMG-KoA redüktaz üzerinde inhibe edici etkisi olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- LDL'nin ekstrahepatik dokularda spesifik reseptörü **ApoB-100'ü tanıyan reseptörlerdir.** LDL, ApoB-100, reseptörüne bağlanınca, **reseptör aracılı endositoz** ile bütünlüğü bozulmadan hücreye girerek lizozomlarda parçalanır. Böylece **hücreye kolesterol girmiş olur.**
  - ✓ **HMG-KoA redüktaz enzimi inhibe edilir** ve de-novo kolesterol sentezi azalır,
  - ✓ Kolesterol bazı yapısal ve sentezsel amaçlar için gerekli değilse **Açil-KoA: Kolesterol açiltransferaz (ACAT)** enzimi tarafından esterleştirilir. ACAT bir yağ asitini bir yağ açil-KoA'dan kolesterole transfer eder, böylece hücre içinde depolanabilen bir kolesterol esteri oluşur. **Bu enzimin aktivitesi hücre içi kolesterol içeriği artınca artar.**
  - ✓ Hücre içine daha fazla **LDL-kolesterolün girişini önlemek için LDL reseptör geninin transkripsiyonu azaltılarak** reseptör sayısı azaltılır (down regülasyon).

16. Statinler, aşağıdaki enzimlerden hangisini inhibe ederek kolesterol sentezini azaltır? (Eylül-2000, Nisan-2006)

A) HMG-KoA sentaz
B) HMG-KoA liyaz
C) HMG-KoA redüktaz
D) Tiyolaz
E) β- hidroksibütirat dehidrojenaz

Doğru cevap: C

Soruda, kolesterol sentezinin düzenleyici enzimi ve statinlerin bu enzim üzerindeki etkinliğinin bilinmesi istenmektedir.

- Kolesterol sentezinde **hız kısıtlayıcı** basamak **HMG-KoA redüktaz** enzimidir. Bu enzim **statin grubu ilaçlar tarafından inhibe** edilerek kolesterol düzeyi azaltılmaktadır.
- HMG- KoA redüktaz kolesterol biyosentezinde düzenleyici enzimdir.
- Lovastatin, simvastatin, fluvastatin, provastatin ve atorvastatin gibi **statin grubu ilaçlar** HMG-KoA redüktaz enziminin **geri dönüşümlü** ve **yarışmalı inhibitörleridir.** Bu ilaçlar hiperkolesterolemili hastaların tedavisinde kolesterol düzeyini düşürmek için kullanılır.
- **HMG-KoA redüktaz inhibitörleri,** HMG-KoA analoğudur. LDL' yi düşürür, HDL' yi arttırırlar. Tip-2a hiperlipidemide etkisizdirler (LDL reseptör upregülasyonu ile etki gösterdikleri için).

17. Aşağıdakilerden hangisi bağırsakta kolesterol taşınımını bloke ederek kan kolesterol düzeyi düşürür? (Nisan- 2009)

A) Probukol
B) Statinler
C) Nikotinik asit
D) Klofibrat
E) Kolestiramin

Doğru cevap: A

Bu soruda hasta tedavisinde kullanılmayan eski bir ilaç sorulmuştur. Ayrıca bu bilgi klasik farmakoloji kitaplarında yoktur. Pek çok biyokimya kitabında da yoktur. Soru Bhagavan, Medical biochemistry 4. edition, sayfa 449'dan kelime kelime çevrilerek sorulmuştur.

- **Statinler;** HMG-KoA redüktaz inhibitörleridir ve kolesterol sentezini bloke ederler
- **Nikotinik asit (niasin);** Periferik dokuda lipoliz hormon duyarlı lipaz üzerinden inhibe eder. Kombine tip hiperlipidemilede etkindir
- **Klofibrat ve diğer Fibrik asit türevleri;** Fibrik asit türevleri bir grup olarak etkili trigliserit ve kolesterol düşürücü ilaçlardır. Özellikle kombine hiperlipidemi olan hastalarda kullanışlıdırlar. Fibratların, lipoproteinlerin plazma konsantrasyonunu nasıl etkilediği ve mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ancak lipoprotein lipaz aktivasyonu, yağ dokusundan serbest yağ asiti salınmasını baskılamak, karaciğer trigliserit sentezi inhibisyonu ve safra içine kolesterol salınımını arttırmak gibi etkileri olduğu bilinmektedir.
- **Safra reçineleri;** Safra asiti sekestranları olan **kolestramin ve kolestipolün** her ikisi de, bağırsakta safra asitlerini bağlayarak etki gösterirler; böylece emilimlerini engelleyerek steroitlerin feçesle atılımını arttırırlar. Safra asidi sekestranları, farklı genetik ve primer hiperkolesterolemilerde etkili olurken homozigot ailesel hiperkolesterolemilerde etkisizdir. Bu ilaçlar LDL kolesterolü % 20-30 azaltır, HDL kolesterolü % 3-8 arttırır ancak plazma trigliseritinde % 10- 50 değişen oranda artışa sebep olabilir. Lipoproteinin plazma konsantrasyonuna etkisi yoktur.

18. Aşağıdakilerden hangisinin kolesterol düşürücü etkisi yoktur? (Mayıs-2011)

A) HMG-KoA redüktaz enzimini aktive etmek
B) Safra asitlerinin sentezini aktive etmek
C) Safra tuzlarının geri emilimini önlemek
D) Kolesterol emilimini önleyici reçineler kullanmak
E) Kolesterol intestinal transportunu baskılamak

Doğru cevap: A

Soruda, kolesterol düşürücü ilaçların etki mekanizmalarının neler olduğu ve kolesterol sentezi ve metabolizmasındaki basamakların bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **HMG-KoA redüktaz** enzimi **kolesterol sentezinde düzenleyici basamaktır.**
  - ✓ Dışarıdan alınan **kolesterol negatif feedback** ile bu enzimi **inhibe** eder.
  - ✓ Ayrıca **statin grubu ilaçlar** HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentezini azaltırlar ve kan **kolesterol düzeyini düşürürler.** Dolayısı ile **HMG-KoA redüktaz enzimini aktive** etmek **kolesterolü düşürmez** tam tersi **arttırır.**

- **Kolestiramin;** Bir **safra reçinesi** olup **bağırsaklarda safra asitlerini bağlayarak, enterohepatik dolaşıma katılmasını engeller.** Böylece geri emilemeyen safra asitleri dışkı ile atılır. Sonuç olarak vücutta safra asitleri azalınca, kolesterolün büyük kısmı karaciğerde, safra asit sentezine katıldığından kandaki kolesterol düşer.
- **Ezetimib ve sitosterol** gibi ilaçlarla kolesterolün bağırsaklardan transportu ve emilimi azaltılır.

19. **Aşağıdakilerden hangisi HMG-KoA redüktazı inhibe eder?** (Nisan-2017 Orijinal)

A) Düşük mevalonat düzeyi
B) Yüksek AMP düzeyi
C) Yüksek insülin düzeyi
D) Düşük kolesterol düzeyi
E) Enzimin defosforilasyonu

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Atorvastatin
II. Enzimin fosforilasyonu
III. Düşük AMP düzeyi
IV. Pentostatin
V. Düşük kolesterol düzeyi

Yukarıdakilerden hangisi veya hangilerinin kolesterol sentezinin düzenleyici enzimi HMG-KoA redüktaz üzerinde inhibisyon yapıcı etkisi vardır? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) I, II
B) I, III
C) I, II, IV
D) II, IV, V
E) III, IV, V

Doğru cevap: A

Kolesterol sentezinin düzenlenmesi daha önce bir çok kez soruldu. Hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-KoA redüktaz enziminin aktivitesinin düzenlenmesini sorgulayan bir sorudur.

HMG- KoA redüktaz kolesterol biyosentezinde düzenleyici enzimdir. Kolesterol sentezinin düzenlenmesine baktığımız- da birkaç yol göze çarpmaktadır. HMG-KoA redüktaz enzimi farklı metabolik yollar ile kontrol edilir;

✓ **Kolesterol** negatif feed back yolu ile **HMG-KoA redüktazı inhibe eder.**

✓ **Glukagon**, enzimi **fosforilleyerek inaktive edip** kolesterol sentezini inhibe ederken, **insülin, defosforile** ederek **aktifler** ve kolesterol sentezini hızlandırır.

✓ Karaciğer hücreleri tarafından alınan **şilomikron kalıntıları HMG-KoA redüktaz geni transkripsiyonu baskılanır** ve **de-novo kolesterol sentezi azalır. HMG-KoA redüktaz geninin** ekspresyonu, redüktaz geninin yukarı kısmında bulunan DNA parçasındaki **sterol düzenleyici elemente (SRE) bağlanan** bir **transkripsiyon faktörü** (sterol düzenleyici elemente bağlanan protein veya **SREBP**) tarafından **kontrol edilir. SREBP** başlangıçta **ER membranı** ile **ilişkili** durumdadır, proteolitik kesim neticesinde **proteinin aktif ormu serbestleşir** ve **çekirdeğe** gider. SREBP, **DNA'ya bağlandığında redüktaz geninin ekspresyonu artar.** Örn. Kolesterol seviyesi düştüğünde **SREBP aktivasyonu** gerçekleşir. **HMG KoA redüktaz artar** ve daha çok **kolesterol sentezlenir.**

✓ **AMP-activated protein kinaz (AMPK) (HMG-KoA redüktaz kinaz), HMG-KoA redüktaz enzimini fosforile ederek inhibe eder.**

✓ **Pentostatin** adenozin deaminaz inhibitörüdür. HMG-KoA redüktaz üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

Kolesterol İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Kolesterolün bağırsaklardan emilimini azaltarak etki eden ilaç hangisidir...** Ezetimib
2. **Kolesterol sentezinde halkalaşmanın başladığı ilk nokta hangisidir...** Skualen
3. **Kolesterol sentezinde tam halkaların görüldüğü ilk nokta hangisidir...** Lanosterol
4. **Hangisi HMG-KoA redüktaz inhibitörü değildir...** Pentostatin

SAFRA ASİT VE TUZLARI

1. **Aşağıdakilerden hangisi safra asitlerinin konjugasyonunda kullanılan bir amino asittir?** (Nisan-2014 Orijinal)

A) Valin
B) Lösin
C) Tirozin
D) Alanin
E) Glisin

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Safra asit konjugatı oluşumu için gereken amino asitler hangileridir? (Nisan-1993, Nisan-2014 BENZERİ)

A) Glutamin - Asparajin
B) Glisin - Taurin
C) Alanin - Taurin
D) Serin - Treonin
E) Glutamin - Serin

Doğru cevap: B

Safra asit ve tuzları, biyokimyada her zaman sorulma potansiyeline sahiptir. Bu soruda da safra asitlerinin konjugasyonuna dair çok önemli bir bilginin bilinmesi istenmektedir.

- Safra, organik ve inorganik bileşiklerin sulu bir karışımından oluşur.
- **Fosfatidilkolin (lesitin)** ve **safra tuzları** nicelik olarak safranın en önemli organik bileşenleridir.
- En çok bulunan safra asitleri **kolik asit** ve **kenodeoksikolik asittir.**
- Safra asitleri karaciğerde çok basamaklı bir metabolik yol ile sentez edilirler ve sonuçta **primer safra asitleri** olan **kolik asit** ve **kenodeoksikolik asit oluşur.**
- Safra asiti sentezinde **hız kısıtlayıcı basamak** steroit halkasına **mikrozomal sitokrom p450 7-α-hidroksilaz** tarafından **hidroksil grubunun bağlanmasıdır.** Bu basamak **kolik asit** tarafından **inhibe edilir.**

- Safra asitleri karaciğerden ayrılmadan önce **peroksizomda** bir molekül **glisin** veya **taurin ile konjuge** edilir. Yeni bileşikler **safra tuzları** (konjuge safra asitleri) olarak adlandırılırlar. Bunlar;
  - ✓ **Glikokolik asit**
  - ✓ **Glikokenodeoksikolik asit**
  - ✓ **Taurokolik asit**
  - ✓ **Taurokenodeoksikolik asittir.**
- **Safra tuzları**, safra asitlerinden daha amfipatik oldukları için **deterjan etkileri fazladır**. Safrada sadece konjuge formları olan safra tuzları bulunur. **Taurin, sistein katabolizmasının bir son ürünüdür.**
- **Safra tuzları kolesterol atılımı için** önemli olan tek **mekanizmayı oluşturur**. Bunlar kolesterol atılımını, hem kolesterolün metabolik bir ürünü olarak, hem de kolesterolün safraya atılımı için gerekli esas çözücü olarak etki ederek sağlarlar.

2. Aşağıdakilerden hangisi konjuge safra asitlerinden biridir? (Eylül-2007)

A) Kolik asit
B) Deoksikolik asit
C) Kenodeoksikolik asit
D) Glikokolik asit
E) Litokolik asit

Doğru cevap: D

Bu soruda, safra asit ve tuzlarının bilinmesi istenmektedir.

- Safra asitleri karaciğerden ayrılmadan önce **peroksizomda** bir molekül **glisin** veya **taurin ile konjuge** edilir. Oluşan **yeni bileşikler safra tuzlarıdır (konjuge safra aitleri);**
  - ✓ **Glikokolik asit**
  - ✓ **Glikokenodeoksikolik asit**
  - ✓ **Taurokolik asit**
  - ✓ **Taurokenodeoksikolik asittir.**
- **Safra asitleri;**
  - ✓ **Kolik asit, Kenodeoksikolik asit, Deoksikolik asit, Litokolik asit**

3. Aşağıdakilerden hangisi sekonder safra asitidir? (Eylül-1996)

A) Kolik asit
B) Taurokolik asit
C) Deoksikolik asit
D) Glikokolik asit
E) Kenodeoksikolik asit

Doğru cevap: C

Safra asit ve tuzları, biyokimyada her zaman sorulma potansiyeline sahiptir. Bu soruda da sekonder safra asitlerinin bilinmesi istenmektedir.

- **Bağırsaktaki bakteriler** safra tuzlarından **glisin** ve **taurini ayırabilirler**, ayrıca primer asitlerinin bir kısmının hidroksil grubunu çıkararak **sekonder safra asitlerini** oluşturabilirler. Böylece;
  - ✓ **Kolik asitten, deoksikolik asit**
  - ✓ **Kenodeoksikolik asitten, litokolik asit** oluşur.

4. Bağırsaklardan emilmeyen, dışkıyla atılan ve toksik etkili olduğu bilinen safra asidi aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2007)

A) Kolik asit
B) Litokolik asit
C) Glikokolik asit
D) Taurokolik asit
E) Kenodeoksikolik asit

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, sekonder safra asitleri ve bunların metabolizmasının bilinmesidir.

- Primer ve sekonder safra asitleri hemen hemen tümü ileumdan absorbe edilir ve ince bağırsaklara salgılanan safra asitlerinin %98-99'u portal dolaşım yolu ile karaciğere döner. Bu, enterohepatik dolaşım olarak bilinir.
- Ancak litokolik asit, suda çözünürlüğü az olduğu için bağırsaklardan reabsorbe olmaz.

5. Aşağıdaki sindirim kanalı salgılarından hangisinin içeriğinde miçeller vardır? (Nisan-2007)

A) Safra
B) Mide salgısı
C) Tükürük
D) Pankreas salgısı
E) İnce bağırsak salgısı

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, safranın içeriğinin bilinmesine yöneliktir.

- **Safra** organik ve inorganik bileşiklerin sulu bir karışımından **(miçel)** oluşur. **Fosfatidilkolin (lesitin)** ve **safra tuzları** nicelik olarak safranın en önemli organik bileşenleridir.

APOLİPOPROTEİNLER

1. Aşağıdaki apoproteinlerden hangisi lipoprotein lipaz enzimini aktive ederek trigliserit yıkımını arttırır? (Nisan- 1994, Nisan-2000, Eylül-2006, Eylül-2008)

A) Apo C-2
B) Apo B-48
C) Apo B-100
D) Apo E
E) Apo A- 1

Doğru cevap: A

Apolipoproteinler biyokimyada sıklıkla sorulmaktadır. Bu soruda, apolipoproteinlerin fonksiyonlarının bilinmesi istenmektedir.

- Apolipoproteinlerin başlıca görevleri, **partiküllerin yapısal bileşeni** olarak işlev görürler, **hücre reseptörleri için tanıma bölgeleri** sağlarlar, **lipoprotein metabolizmasında yer alan enzimlerin aktivatörü** veya **koenzimi** olarak rol alırlar.
- **Apolipoproteinler, % 80'i karaciğerde** kalanı ince bağırsak mukozasında sentezlenir.

Apo A:

- ✓ **Apo A-1;** HDL'nin yapısında yer alır. **Lesitin-kolesterol açil transferaz (LCAT) aktivatörüdür.**

  Apo A-1 HDL'nin reseptör aracılı endositozla karaciğere alınmasını sağlayan apolipoproteindir.
- ✓ **Apo A-2; Lipoprotein lipazın inhibitörüdür.**

Apo B:

- ✓ **Apo B-100, karaciğerde sentezlenir,** VLDL, IDL ve LDL'nin yapısında bulunur.

- ✓ **Apo B-48 ince bağırsakta** sentezlenir ve karaciğerdeki şilomikron kalıntı reseptörlerince tanınır. Hücreler lipoprotein partiküllerini Apo B'yi tanıyarak alırlar. **Dokulardaki LDL reseptörleri Apo B-100** reseptörlerince tanınırlar.
- ✓ **HDL hariç tüm lipoproteinler Apo B içerir.**

Apo C:

- ✓ Apo C-1, C-2 ve C-3 şeklinde **üç alt tipi** mevcuttur. Başlıca **HDL'nin yapısında** bulunur.
- ✓ **Apo C-2; Lipoprotein lipazı aktive eder.**

  VLDL ve şilomikronların karaciğer reseptörlerine bağlanmasını engeller.
- ✓ **Apo C-3** ve **Apo A-2; Lipoprotein lipazı inhibe eder.**

Apo E:

- ✓ **Arjininden zengindir** ve **tüm lipoproteinlerin yapısında** bulunan apoproteindir.
- ✓ Karaciğerde sentezlenir ve I,.., IV olmak üzere dört alt tipi mevcuttur.
- ✓ Apo E-3 ve E-4 karaciğer hücre reseptörlerince iyi tanınır.
- ✓ Şilomikronlar bağırsak mukoza hücrelerinde üretilirler ve besinsel triaçilgliserol, kolesterol esterleri ve diğer lipitleri (örneğin; retinil esterleri gibi yağda eriyen vitaminleri) taşırlar.
- ✓ Bağırsak mukoza hücreleri tarafından salıverilen partikül **"nascent şilomikron"** olarak adlandırılır ve **Apo B-48** içerir.
- ✓ Şilomikron **plazmaya ulaştığında** Apo E ve Apo C'leri alarak hızla değişikliğe uğrar. Alınan Apo C'lerden biri **Apo C-2** dir. Bu apoprotein **lipoprotein lipazın aktivasyonu** için gereklidir. **Bu enzim şilomikronların yapısındaki triaçilgliserolleri** parçalar. Hidroliz sonucunda monoaçilgliseroller, yağ asitleri ve gliserol meydana gelir.

2. Aşağıdaki apolipoproteinlerden hangisi, şilomikron kalıntılarının karaciğere reseptör aracılığıyla alınmasını sağlar? (Nisan-2016 Orijinal)

A) Apo A-1 B) Apo Al-2
C) Apo C-2 D) Apo D
E) Apo E

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Şilomikron kalıntılarının karaciğer tarafından temizlenmesini sağlayan aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül- 1998, Nisan-2016 BENZERİ)
>
> A) Apo C
> B) Apo A-1
> C) Apo B-100
> D) Apo E
> E) Apo D
>
> ***Doğru cevap: D***

Apolipoproteinler biyokimyada sıklıkla sorulmaktadır. Bu soruda, apolipoproteinlerin fonksiyonlarının bilinmesi istenmektedir.

- **Şilomikron kalıntıları** (remnant) karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenir.
- **Karaciğer hücre membranı Apo B-48 ve Apo E'nin kombinasyonunu tanıyan lipoprotein reseptörlerini içerir.** Reseptörlere bağlanan kalıntılar endositoz yoluyla hücre içine alınırlar. Apo E de eksiklik varsa şilomikron kalıntıları kandan temzilenemez ve tip III hiperlipidemi (Broad beta bant hastalığı) görülür.

1. sorunun açıklamasına bakınız...

"Lipoproteinler ve özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

3. Lesitin-kolesterol açil transferaz (LCAT) aktivatörü apoprotein aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1999, Eylül- 1999)

A) Apo A-1 B) Apo A-2
C) Apo E D) Apo B
E) Apo C-2

Doğru cevap: A

Soruda, HDL'nin dokulardan topladığı kolesterolü esterleştirmesinde görevli olan LCAT'ın aktivatörü olan apolipoprotein sorgulanmaktadır.

1. sorunun açıklamasına bakınız...

"Lipoproteinler ve özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

4. Aşağıdaki apoproteinlerden hangisi VLDL'de bulunmaz? (Eylül-2007)

A) Apo B-48 B) Apo C-1
C) Apo C-2 D) Apo C-3
E) Apo E

Doğru cevap: A

Apolipoproteinler biyokimyada sıklıkla sorulmaktadır. Bu soruda, apolipoproteinlerin fonksiyonlarının bilinmesi istenmektedir.

Apo B-48: Sadece **şilomikron** (ŞL) **ve şilomikron kalıntılarının** üzerinde bulunur. Başka hiçbir lipoproteinin yapısında yer almaz.

Apo C-1, Apo C-2, Apo C-3: VLDL, HDL, ŞL'un üzerinde bulunur.

Apo E: VLDL, HDL, ŞL, ŞL kalıntılarının üzerinde bulunur.

1. sorunun açıklamasına bakınız...

"Lipoproteinler ve özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

5. Aşağıdaki apolipoproteinlerden hangisi HDL yapısında bulunmaz? (Eylül-2013 Orijinal)

A) Apo E B) Apo A-2
C) Apo B-48 D) Apo D
E) Apo A-1

Doğru cevap: C

Lipit Metabolizması

Lipoproteinler ve özellikleri							
Lipoprotein	Kaynak	Çap (nm)	Dansite	Protein %	Lipit %	Başlıca Lipit Formu	Apolipoproteinler
Şilomikron	Bağırsaklar	90-1000	< 0.95	1-2	98-99	Trigliserit	B-48, C-II, E
Şilomikron kalıntısı	Şilomikron	45-150	<1.006	6-8	92-94	Trigliserit Fosfolipit Kolesterol	B-48, E
VLDL	Karaciğer	30-90	0.95-1.006	7-10	90-93	Trigliserit	B-100, C-I, C-II, C-III, E
IDL	VLDL	25-35	1.006-1.019	11	89	Trigliserit Kolesterol	B-100, E
LDL	VLDL	20-25	1.019-1.063	21	79	Kolesterol Kolesterol esterleri	B-100
HDL-1	Karaciğer, bağırsaklar	20-25	1.019-1.063	32	68	Fosfolipit Kolesterol	A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III, D ve E
HDL-2		10-20	1.063-1.125	33	67		
HDL-3		5-10	1.125-1.210	57	43		
Preß-HDL		< 5	>1.210				A-I
Albümin/ serbest yağ asidi			>1.281	99	1	Serbest yağ asitleri	

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

HDL'de <u>bulunmayan</u> apolipoprotein aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2013 BENZERİ)

A) Apo A
B) Apo B
C) Apo C
D) Apo D
E) Apo E

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, apolipoproteinler açısından en zengin olan HDL'nin apo B hariç tüm apolipoproteinleri içerdiğinin bilinmesidir. Apolipoproteinler TUS'da sevilen konulardan biri olup sık sık sorgulanmaktadır.

1. sorunun açıklamasına bakınız...

"Lipoproteinler ve özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

6. **Serum apolipoprotein A-1 ölçümü <u>öncelikle</u> aşağıdaki lipoproteinlerden hangisinin konsantrasyonu hakkında bilgi verir?** (Aralık-2010)

A) HDL
B) IDL
C) LDL
D) Şilomikron
E) VLDL

Doğru cevap: A

Soruda, HDL'nin başlıca apolipoproteininin Apo A-1 olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- **HDL yapısında en fazla** bulunan apolipoprotein olan **Apo A-1,** HDL'nin başlıca apolipoproteinidir ve **lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT)** enzimini **aktive** ederek periferal hücrelerden **kolesterolün karaciğere taşınmasında** görev alır.
- Dolayısıyla **Apo A-1 ölçümü, serum HDL düzeyleri** hakkında fikir vermektedir.

7. **Aşağıdaki apolipoproteinlerden hangisi düşük dansiteli lipoproteinin (LDL'nin) reseptör aracılı endositozunda görev yapar?** (Nisan-1996, Nisan-2012, Nisan-2013)

A) Apo A-1
B) Apo B-48
C) Apo D
D) Apo C-2
E) Apo B-100/Apo E

Doğru cevap: E

Soruda, LDL metabolizması ile ilgili olarak temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- **LDL,** VLDL'ye göre daha az triaçilgliserol içermesine karşın **kolesterol** ve **kolesterol esterleri açısından zengindir.** LDL partiküllerinin **ana işlevi dokulara kolesterol sağlamaktır.** Periferik dokular **Apo B-100'ü** tanıyan reseptörler sayesinde LDL'yi hücre içine alır. **LDL reseptörleri,** hücre zarlarında bulunan çukurlarda toplanmış olan negatif yüklü **glikoproteinler**dir. Çukurun iç tarafı **"klatrin"** adı verilen ve **LDL**'nin hücre içine **reseptör aracılı endositoz** ile alınmasına aracılık eden bir protein ile kaplıdır. **LDL, reseptörüne bağlandıktan** sonra **endositoz yolu** ile bozulmamış partiküller halinde **hücre içine alınır.** LDL içeren vezikül **klatrin kaplamasını** hızla **kaybeder** ve diğer veziküllerle birleşir. Böylece endozom adı verilen daha büyük veziküller oluşur. Endozom içinde pH'ın azalması ile LDL reseptöründen ayrılır ve reseptörler tekrar kullanıma girer. **Veziküldeki lipoproteinler, lizozomal enzimler** tarafından parçalanarak **kolesterol, amino asitler, yağ asitleri** ve **fosfolipitler** salınır.

Apo A:

✓ **Apo A-1;** HDL'nin yapısında yer alır. **Lesitin-kolesterol açil transferaz (LCAT) aktivatörüdür.**

Apo A-1 **HDL'nin reseptör aracılı endositozla karaciğere alınmasını** sağlayan apolipoproteindir.

✓ **Apo A-2; Lipoprotein lipazın inhibitörüdür.**

Apo B:

✓ **Apo B-100, karaciğerde sentezlenir**, VLDL, IDL ve LDL'nin yapısında bulunur.

✓ **Apo B-48 ince bağırsakta** sentezlenir ve karaciğerdeki şilomikron kalıntı reseptörlerince tanınır. Hücreler lipoprotein partiküllerini Apo B'yi tanıyarak alırlar. **Dokulardaki LDL reseptörleri Apo B-100** reseptörlerince tanınırlar.

✓ **HDL hariç tüm lipoproteinler Apo B içerir.**

Apo C:

✓ Apo C-1, C-2 ve C-3 şeklinde **üç alt tipi** mevcuttur. Başlıca **HDL'nin yapısında** bulunur.

✓ **Apo C-2; Lipoprotein lipazı aktive eder. VLDL ve şilomikronların karaciğer reseptörlerine bağlanmasını engeller.**

✓ **Apo C-3** ve **Apo A-2; Lipoprotein lipazı inhibe eder.**

Apo E:

✓ **Arjininden zengindir** ve **tüm lipoproteinlerin yapısında** bulunan apoproteindir.

✓ Karaciğerde sentezlenir ve I,.., IV olmak üzere dört alt tipi mevcuttur.

✓ Apo E-3 ve E-4 karaciğer hücre reseptörlerince iyi tanınır.

✓ Şilomikronlar bağırsak mukoza hücrelerinde üretilirler ve besinsel triaçilgliserol, kolesterol esterleri ve diğer lipitleri (örneğin; retinil esterleri gibi yağda eriyen vitaminleri) taşırlar.

✓ Bağırsak mukoza hücreleri tarafından salıverilen partikül **"nascent şilomikron"** olarak adlandırılır ve **Apo B-48** içerir.

✓ Şilomikron **plazmaya ulaştığında** Apo E ve Apo C'leri alarak hızla değişikliğe uğrar. Alınan Apo C'lerden biri **Apo C-2** dir. Bu apoprotein **lipoprotein lipazın aktivasyonu** için gereklidir. **Bu enzim şilomikronların yapısındaki triaçilgliserolleri** parçalar. Hidroliz sonucunda monoaçilgliseroller, yağ asitleri ve gliserol meydana gelir.

"LDL reseptörleri aracılığı ile dokulara kolesterol girişi" başlıklı şekile bakınız.

Apolipoproteinler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. HDL'de bulunmayan apolipoprotein... Apo B- 100 (veya Apo B- 48)
2. HDL'nin karaciğer hücre reseptörüne bağlandığı apolipoprotein... Apo A-1
3. Lipoprotein lipazın inhibitör olan apolipoprotein... Apo C-3 veya Apo A- 2
4. Kolesterol ester transfer protein inhibitörü olan apolipoprotein... Apo C-1
5. Apo E- IV baskın olan bir kişide hangi hastalık riski artmıştır... Alzheimer

LİPOPROTEİNLER

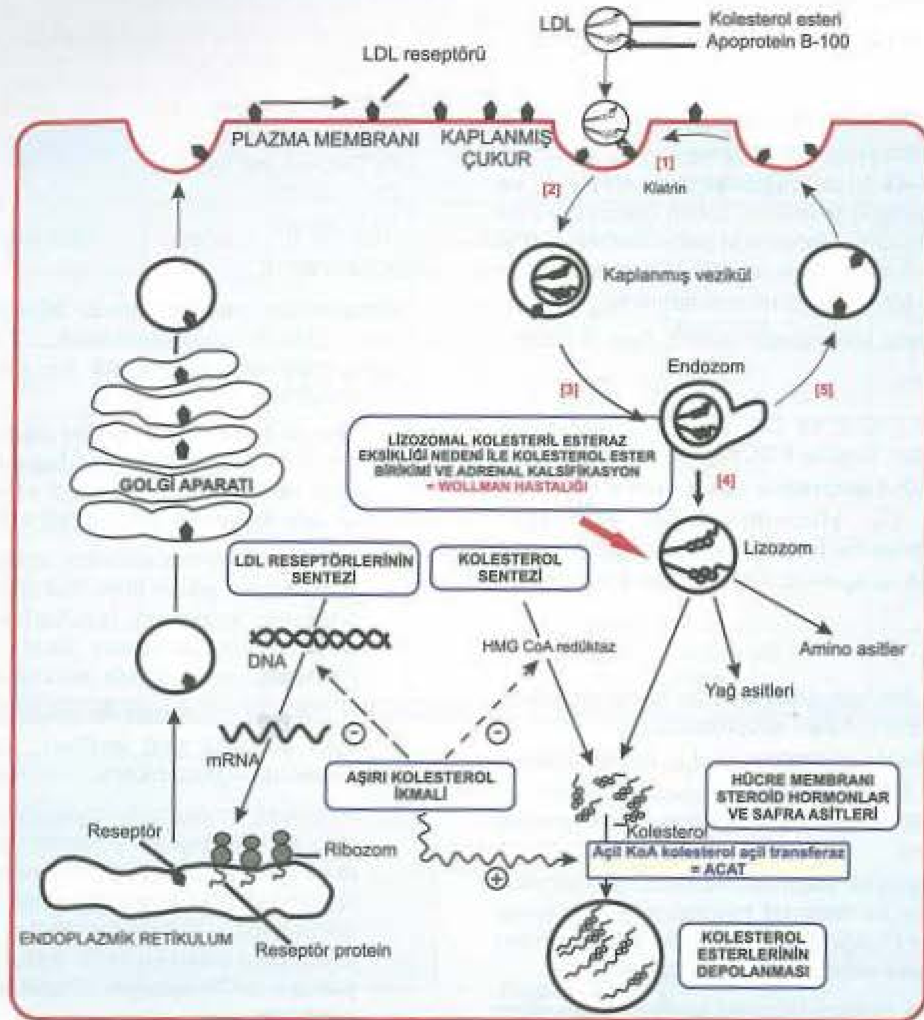
1. Aşağıdakilerden hangisi şilomikron yapısında yer <u>almaz</u>? (Eylül-2003)

A) Serbest kolesterol
B) Ester kolesterol
C) Serbest yağ asitleri
D) Fosfolipit
E) Trigliserit

Doğru cevap: C

Lipoprotein metabolizması biyokimyada hemen her TUS'da sorulmaktadır. Bu soruda da, lipoproteinlere ait temel bir bilginin bilinmesi istenmektedir.

- Yetişkin bir kişi diyetle günde yaklaşık 60-150 gr yağ alır. Bu miktarın % 90'dan fazlası triaçilgliseroldür. Geri kalan miktarı kolesterol esterleri, fosfolipitler ve esterleşmemiş serbest yağ asitleri oluşturur.
- Diyetle alınan triaçilgliserol, kolesterol esterleri ve fosfolipitlerin yıkımı hormonal olarak kontrol edilen **pankreas enzimleri tarafından** gerçekleştirilir. Bu enzimler pankreas tarafından salgılanan pankreas sıvısı içinde bulunurlar.
- Diyetle alınan **lipitlerin** başlıca **yıkım ürünleri** olan **serbest yağ asitleri, kolesterol** ve **2-monoaçil gliserollerdir.**
- Bağırsak mukoza hücrelerinde emilen lipitler yeniden esterleşme ve şilomikron oluşumunda rol alır. Yağ asitleri, **yağ açil-KoA sentetaz (tiyokinaz)** tarafından aktif formu olan yağ açil-KoA şekline dönüştürülür. Yağ asitleri aktive olurken bir ATP reaksiyona girerken ürün olarak AMP çıktığı için yaklaşık 2 ATP eşdeğeri iki adet fosfat bağı enerjisi gereklidir.
- Bağırsak hücreleri tarafından emilmiş olan **2-monoaçilgliseroller**, yağ açil-KoA kullanılarak **açil transferazlar** tarafından **triaçilgliserollere dönüştürülürler**. Bağırsak mukoza hücrelerine giren **uzun zincirli yağ asitlerinin çoğu** bu yol ile **triaçilgliserollere dönüştürülür**. Fosfolipitler ve kolesterol de benzer şekilde esterleşir. **Yeniden esterleşme endoplazmik retikulumda** meydana gelir.
- Triaçilgliserol ve kolesterol esterleri oldukça hidrofobik olduklarından bağırsakta fosfolipitler, serbest kolesterol, yağda çözünen vitaminler ile birleşerek **Apolipoprotein B-48** ile sarılır, şilomikron adı verilen 0.2-1 µ çapında paketler oluştururlar.
- **Şilomikron, içerisinde** bol miktarda ester şeklinde bağlı yağ asitleri olmasına rağmen, kesinlikle **serbest yağ asitleri içermez.**
- **Şilomikronlar** bağırsak mukoza hücrelerinden **ekzositoz** yolu **ile bağırsak lenfatik damarlarına salgılanırlar, torasik kanalı izleyip sol subklavian vene** açılırlar. Böylece **kan dolaşımına katılırlar.**



LDL reseptörleri aracılığı ile dokulara kolesterol girişi

2. Aşağıdaki maddelerden hangisi gastrointestinal sistemden absorbe olduktan sonra portal sistemle taşınmaz? (Eylül-1999)

A) Glisin
B) Bütirik asit
C) Kolesterol
D) Gliserol
E) Glukoz

Doğru cevap: C

Soruda, lipit metabolizması ile ilgili olarak temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- Triaçilgliserol ve kolesterol esterleri oldukça **hidrofobik olduklarından** bağırsakta **fosfolipitler, serbest kolesterol, yağda çözünen vitaminler** ile birleşerek **Apolipoprotein B-48 ile sarılır, şilomikron adı verilen 0.2-1 μ çapında paketler** oluştururlar.
- **Şilomikronlar** bağırsak mukoza hücrelerinden **ekzositoz** yolu **ile bağırsak lenfatik damarlarına salgılanırlar**, **torasik kanalı izleyip sol subklavian vene** açılırlar. Böylece **kan dolaşımına katılırlar**.
- **Hangi besin maddesi portal dolaşıma girmez,** diye bir soru ile karşılaşırsak, **on karbona kadar olan kısa ve orta zincirli yağ asitleri** (üç karbonlu Bütirik asit ve on karbonlu kaprik asit) **hariç,** tüm yağlı maddeler **şilomikron yapısına** girdiğinden lenfatik yoldan venöz dolaşıma çıkarlar.
- Dolayısı ile **cevap; Kolesterol, trigliserit, fosfolipit** ve **yağda çözünen vitaminler** vb olabilir.

3. Bağırsaktan kaynaklanan ve trigliseritden zengin lipoprotein aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1996, Eylül-2009)

A) Çok düşük dansiteli lipoproteinler
B) Düşük dansiteli lipoproteinler
C) Şilomikron
D) Yüksek dansiteli lipoproteinler
E) Orta dansiteli lipoproteinler

Doğru cevap: C

Lipoprotein metabolizması biyokimyada hemen her TUS'da sorulmaktadır. Bu soruda da, şilomikronun diyetsel lipit taşıyıcı olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

- **Şilomikron; Bağırsakta** sentezlenen ve yaklaşık **% 85- 90 triaçilgliserol** içeren lipoproteindir.
- **Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL); Karaciğerde** sentezlenir ve **endojen triaçilgliserollerin ekstra hepatik dokulara** taşınmasında görevlidir.
- **Düşük dansiteli lipoprotein (LDL); VLDL'nin kanda dolaşırken** lipoprotein lipaz etkisi ile **yıkılması ile oluşur. Kolesterol esterlerinden zengin** olup görevi, karaciğer dışı **dokuların ihtiyacı olan kolesterolü** sağlamaktır.
- **Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL); Karaciğer** ve **ince bağırsaklarda** sentezlenir ve karaciğer dışı dokuların **plazma membranında bulunan fazla kolesterolü alıp, karaciğere** (ters kolesterol taşınımı) **taşır.**
- **Orta dansiteli lipoproteinler (IDL); VLDL'nin** yapısındaki triaçilgliserollerin, lipoprotein lipaz etkisi ile sindirilip **LDL'ye dönüşürken** oluşan **bir geçiş formudur.**

4. Aşağıdakilerden hangisi şilomikronların özelliklerinden değildir? (Nisan-1989)

A) Yüksek oranda trigliserid içermeleri
B) Lipoprotein grubundan olmaları
C) Lipoprotein lipaz etkisiyle yıkılmaları
D) En düşük protein içeren lipoprotein olmaları
E) Karaciğerde oluşmaları

Doğru cevap: E

Soruda, şilomikrona ait temel bilgilerin bilinmesi istenmektedir.

- **Şilomikron** en fazla trigliserit (% 85- 90), en az protein ve fosfolipit içeren ve elektroforezde en yavaş hareket eden lipoproteindir.
- Yoğunluğu en düşük olan lipoproteindir.
- **Bağırsak mukoza hücrelerinde** trigliseritlerin, **fosfolipit** ve **kolesterol esterlerinin Apo B- 48 ile paketlenmesi** ile meydana gelirler.

5. Trigliseritler en fazla aşağıdakilerden hangisinde bulunur? (Eylül-1991)

A) Şilomikron B) LDL
C) HDL D) VLDL
E) IDL

Doğru cevap: A

Soruda, şilomikronun en fazla triaçilgliserol taşıyan lipoprotein olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

3. sorunun açıklamasına bakınız...

6. Karaciğerde sentezlenen ve temel fonksiyonu karaciğerden periferik dokulara trigliseritleri taşımak olan lipoprotein aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2015 Orijinal)

A) VLDL B) HDL
C) Şilomikron D) LDL
E) IDL

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) karaciğerden periferik dokulara aşağıdakilerden hangisinin taşınmasında rol alır? (Eylül-1988, Nisan- 1989, Nisan-2015 BENZERİ)

A) Kolesterol
B) Yağ asidi
C) Fosfolipit
D) Kolesterol esterleri
E) Trigliserit

Doğru cevap: E

Soruda, VLDL'nin endojen triaçilgliserollerin taşınmasında görevli olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- **Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL);**
  - ✓ **Karaciğerde** sentezlenir ve **endojen triaçilgliserollerin ekstra hepatik dokulara** taşınmasında görevlidir.
  - ✓ VLDL'de, trigliseritlerin yanında az miktarda **kolesterol** ve **kolesterol esterleri** ile birlikte Apo B-100, Apo C-1, C-2, C-3 ve Apo-E'de bulunmaktadır.

7. Karaciğer dışındaki dokuların reseptör aracılı olarak aldıkları tek lipoprotein türü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2006, Nisan-2008, Eylül-2000)

A) Şilomikronlar B) VLDL
C) IDL D) LDL
E) HDL

Doğru cevap: D

Karaciğere diğer lipoproteinler de reseptör aracılı endositoz ile alınabilirken, karaciğer dışı dokulara reseptör aracılı endositoz ile alınabilen tek lipoproteinin LDL olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- LDL partikülleri **Apo B-100 tutar** fakat **diğer apoproteinleri HDL'ye verir.**
- LDL, VLDL'ye göre daha az triaçilgliserol içermesine karşın **kolesterol** ve **kolesterol esterleri açısından zengindir.**
- LDL partiküllerinin **ana işlevi karaciğer dışı dokulara kolesterol sağlamaktır.** Bunu hem hücre yüzeyine temas ettiklerinde hücrelerin membranları üzerine serbest kolesterolü bırakarak, hem de Apo B-100'ü tanıyan hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak yaparlar.
- **LDL reseptörleri** hücre zarlarındaki çukurlarda toplanmış olan negatif yüklü **glikoproteinlerdir.** Çukurun hücre içi tarafı **"klatrin"** adı verilen ve LDL'nin hücre içine alınmasına aracılık eden bir protein ile kaplıdır.
- **Şilomikron kalıntısı** ve **IDL** karaciğer hücre reseptörüne **Apo E** ile, **HDL** karaciğer hücre reseptörüne **Apo A-1** ile, **LDL** ise hem karaciğer hem de karaciğer dışı dokulara **Apo B-100** ile bağlanmaktadır.

8. **Aşağıdakilerden hangisine ait oksidasyon ürünleri aterogenezde köpük hücre oluşumuna neden olur?** (Eylül- 2002)

A) LDL
B) Şilomikron
C) IDL
D) VLDL
E) HDL

Doğru cevap: A

Soruda, LDL metabolizması ile ilgili önemli bir bilgi sorgulanmaktadır.

- Dolaşımdaki **makrofajlar** yüksek düzeyde **çöpçü reseptör aktivitesine sahiptir.** Bu reseptörler kimyasal olarak değişikliğe uğramış LDL'nin endositozuna eşlik ederler. LDL'nin yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu ile başlayan ve Apo B'nin asetilasyonu ve oksidasyonu ile devam eden süreç içerisinde **kimyasal değişime uğrayan LDL makrofajlar tarafından alınır.**
- **Okside LDL'lerin** makrofajlar tarafından fazla alınması bu hücrelerin **köpük hücrelerine (foam cell)** dönüşmesine neden olur. Bu hücreler **atherosklerotik plak** oluşumuna katılır.
- **E vitamini**, LDL içerisinde taşınan bir vitamin olup **LDL oksidasyonunu en iyi engelleyen antioksidandır.**

"LDL oksidasyonu ve köpük hücre oluşumu" başlıklı şekile bakınız.

9. **Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) için aşağıdakilerin hangisi doğrudur?** (Nisan-1990)

A) Koroner arter hastalığı riskini azaltır.
B) Düşük dansiteli lipoproteindir.
C) Trigliserit oranı yüksektir.
D) Karaciğerden çevre dokulara trigliserit taşır.
E) Egzersizle azalır.

Doğru cevap: A

Lipoprotein metabolizması her yönüyle sorulma potansiyeline sahiptir. Bu sorunun amacı, HDL'ye ait temel bazı bilgiler sorgulanmaktadır.

- **Karaciğer ve bağırsakta** sentezlenen yüksek dansiteli lipoprotein **(HDL)**, dokulardaki fazla kolesterolü karaciğere taşıyarak, **ateroskleroz riskini azaltır.**
- HDL; plazma lipoproteinleri arasında; elektroforetik hızı en yüksek, **trigliserit** oranı en düşük, protein ve fosfolipit oranı en yüksek olan lipoproteindir. Egzersiz ve zeytin yağı HDL'yi yükseltir.
- Bu partiküllerin birkaç tane önemli fonksiyonu mevcuttur.
  - ✓ **Apo C-2** ve **E'nin** dolaşımdaki **deposu olup** şilomikron ve VLDL'ye verilmesini sağlar.
  - ✓ **Ekstrahepatik** dokulardan serbest **kolesterolü alır** ve esterleştirir.
  - ✓ Kolesterol esterlerini, **HDL'den VLDL'ye** kolesterol ester transfer protein sayesinde yer değiştirme reaksiyonu ile **transfer eder.**
  - ✓ Kolesterol esterlerini **karaciğere taşırlar.**

10. **Yüksek dansiteli lipoproteinlerin fonksiyonu aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-2011)

A) Ekzojen triaçilgliserolleri taşımak
B) Endojen triaçilgliserolleri taşımak
C) Apo C-2 enzimini aktive etmek
D) Dokudan karaciğere kolesterol taşımak
E) LDL sentezini başlatmak

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, yüksek dansiteli lipoproteinin görevlerini bilip bilmediğimizi ölçmektir.

- Plazmada bulunan başlıca lipoprotein partikülleri; Şilomikronlar, VLDL, LDL ve HDL'dir.
- HDL; **Ekstrahepatik dokulardan serbest kolesterolü toplar** ve **esterleştirir**. Kolesterol esterlerini **karaciğere taşır**. Bu sisteme aynı zamanda **ters kolesterol taşınması** da denir.
- **Şilomikronlar; Bağırsak mukoza hücrelerinde üretilirler** ve **ekzojen triaçilgliserolleri** (besinsel triaçilgliserol), kolesterol esterlerini ve diğer lipitleri (örneğin; retinil esterleri gibi yağda eriyen vitaminleri) taşırlar
- **VLDL; Karaciğer**de üretilir. VLDL, **endojen triaçilgliserolü karaciğerden periferik dokulara** taşır.
- **LDL;** VLDL'lerden sentezlenmektedir. Kolesterol ve **kolesterol esterleri açısından zengin**dir. LDL partiküllerinin **ana işlevi** dokuların ihtiyacı **olan** kolesterolü sağlamak**tır.**

11. **Plazmadaki lipoproteinlerin ana kaynağı aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?** (Nisan-2016 Orijinal)

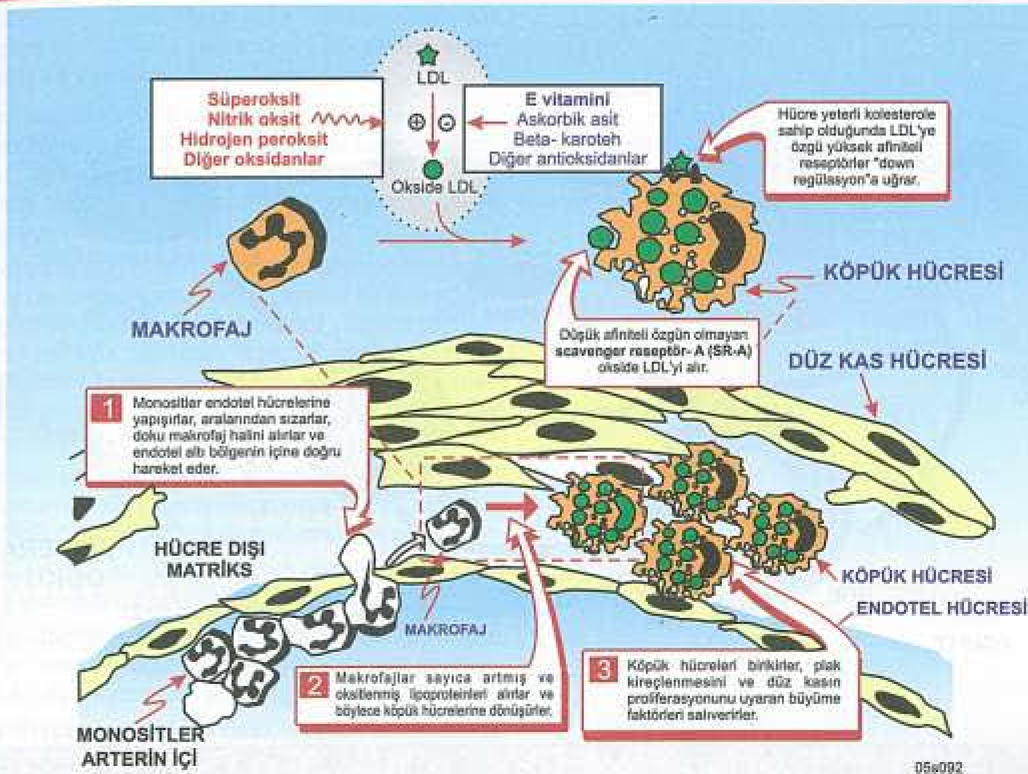
A) Yağ dokusu-Kas dokusu
B) Karaciğer-İnce bağırsak
C) İnce bağırsak-Beyin
D) Karaciğer-Böbrek
E) Karaciğer-Yağ dokusu

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Yüksek dansiteli lipoproteinin üretildiği dokular hangisinde birlikte verilmiştir?** (Nisan-2016 BENZERİ)
>
> A) Yağ dokusu-Kas dokusu
> B) Karaciğer-İnce bağırsak
> C) İnce bağırsak-Beyin
> D) Karaciğer-Böbrek
> E) Karaciğer-Yağ dokusu
>
> ***Doğru cevap: B***

Plazma lipoproteinlerinin sentez yeri, görevleri ve metabolizmaları mutlaka bilinmesi gereken konulardan biridir. Soruda, lipoprotein sentezi ile temel bir bilginin bilinmesi istenmektedir.

- Plazmada bulunan başlıca lipoprotein partikülleri; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL)'dir. Lipoproteinler hem lipitleri plazmada taşırken çözünür halde tutmak hem de yapılarındaki lipit içeriklerini çeşitli dokulara verebilmek için gereklidir.



LDL oksidasyonu ve köpük hücre oluşumu

- **Şilomikronlar bağırsak** mukoza hücrelerinde **üretilir.** Şilomikron besinsel triaçilgliserol, kolesterol esterlerini ve diğer lipitleri örneğin retinil esterleri gibi yağda eriyen vitaminleri taşırlar.
- **VLDL karaciğerde üretilir.** Bu lipoproteinin büyük kısmı triaçilgliserolden oluşmuştur. VLDL, karaciğerden periferik dokulara triaçilgliserolleri taşımak üzere işlev görmektedir.
- **HDL partikülleri karaciğer** ve **ince bağırsaklarda sentez**lenir.
- LDL ve **ara dansiteli lipoproteinler (IDL)** dolaşımda VLDL'nin metabolizması sonucu ortaya çıkmaktadır.
- Yağ ve kas dokusunda lipoproteinlerin sentezi değil, yıkımı gerçekleşir.
- Aşağıdaki tabloda lipoproteinlerin özellikleri ve sentez yerleri görülmektedir.

12. Periferik dokulardan karaciğere lesitin-kolesterol açil transferaz yardımı ile kolesterolü taşıyan lipoprotein aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1994, Eylül-1995, Eylül-1998)

A) Şilomikron
B) HDL
C) LDL
D) VLDL
E) IDL

Doğru cevap: B

Soruda, HDL'nin periferik dokulardan kolesterolü toplayarak esterleştirilmesinde görevli olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- Ekstrahepatik dokuların membranlarında bulunan **serbest kolesterol özellikle HDL-3** tarafından ABC-1 (=ATP- binding casette transporter-1) denilen ATP-bağımlı kaset taşıyıcı-1 diye çevirebileceğimiz bir protein aracılığı ile alınır.
- Kolesterol HDL içerisine alındıktan sonra hemen **lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT)** tarafından esterleştirilir.
- LCAT **karaciğerde sentezlenen bir plazma enzimidir** ve **HDL'nin Apo A-1'i** tarafından **aktifleştirilir.**
- Oluşan kolesterol esteri öyle hidrofobiktir ki, HDL içinde etkili bir şekilde tutulur ve artık membrana transfer edilemez. Bu oluşan HDL'ye **HDL-2** denir.
- **HDL-2, karaciğer tarafından** scavenger reseptör B-1 (SR-B1) adı verilen **çöpçü reseptör B-1** aracılı **endositoz yolu ile alınır** ve kolesterol esterleri yıkılır.
- Karaciğerde bulunan bir enzim olan **hepatik lipaz, HDL-2 'yi HDL-3'e çevirir.**

"HDL metabolizması" başlıklı şekile bakınız.

13. Fosfolipit konsantrasyonu en yüksek olan lipoprotein aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1998)

A) LDL
B) IDL
C) Şilomikron
D) HDL
E) VLDL

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, lipoproteinlere ait temel bazı özelliklerin bilinmesi istenmektedir.

- **HDL;** Plazma lipoproteinleri arasında elektroforez hızı en yüksek, **trigliserit** oranı en **düşük, protein ve fosfolipit oranı en yüksek** olan lipoproteindir.

"Lipoproteinler ve özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

Karaciğer
İnce bağırsak
SR-B1 HDL reseptörü
C, CE
Hepatik lipaz
Apo A-I
Prebeta HDL
Apo A-I Apo E ApoC
Diskoidal nassent HDL
PC
lyso-PC
LCAT
C
ABC-1
Serbest kolesterol
CE
HDL$_3$
Apo A$_1$
CE
HDL$_2$
LCAT
C
Apo A$_1$
PERİFERAL DOKU
Serbest kolesterol
05s517

Lipoproteinler ve özellikleri							
Lipoprotein	**Kaynak**	**Çap (nm)**	**Dansite**	**Protein %**	**Lipit %**	**Başlıca Lipit Formu**	**Apolipoproteinler**
Şilomikron	Bağırsaklar	90-1000	< 0.95	1-2	98-99	Trigliserit	B-48, C-II, E
Şilomikron kalıntısı	Şilomikron	45-150	<1.006	6-8	92-94	Trigliserit Fosfolipit Kolesterol	B-48, E
VLDL	Karaciğer	30-90	0.95-1.006	7-10	90-93	Trigliserit	B-100, C-I, C-II, C-III, E
IDL	VLDL	25-35	1.006-1.019	11	89	Trigliserit Kolesterol	B-100, E
LDL	VLDL	20-25	1.019-1.063	21	79	Kolesterol Kolesterol esterleri	B-100
HDL-1	Karaciğer, bağırsaklar	20-25	1.019-1.063	32	68	Fosfolipit Kolesterol	A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III, D ve E
HDL-2		10-20	1.063-1.125	33	67		
HDL-3		5-10	1.125-1.210	57	43		
Preß-HDL		< 5	>1.210				A-I
Albümin/ serbest yağ asidi			>1.281	99	1	Serbest yağ asitleri	

14. Aşağıdakilerin hangisinde lipoproteinler içerdikleri fosfolipit miktarı açısından çoktan aza doğru sıralanmıştır? (Nisan-2017 Orijinal)

A) Şilomikron, VLDL, LDL, HDL
B) HDL, LDL, VLDL, Şilomikron
C) LDL, IDL, VLDL, HDL
D) HDL, VLDL, Şilomikron, IDL
E) Şilomikron, HDL, LDL, VLDL

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Lipoprotein moleküllerine ait bazı özellikler verilmiştir.

Aşağıdakilerin hangisi yanlıştır? (Nisan-2017 BENZERİ)

A) Triaçilgliserol açısından en zengin lipoprotein şilomikrondur.
B) Fosfolipit miktarı en fazla olan lipoprotein HDL'dir.
C) Fosfolipit miktarı en az olan lipoprotein şilomikrondur.
D) En az dansiteye sahip olup çapı en küçük olan HDL'dir.
E) Protein içeriği en fazla olan lipoprotein HDL'dir.

Doğru cevap: D

Lipit Metabolizması

Lipitlerin plazmada taşınmasında görevli lipoproteinler Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda sık sorulmaktadır. Bu soruda lipoproteinlerin yapılarına ait özellikler sorgulanmaktadır.

- Plazmada bulunan başlıca **lipoprotein partikülleri; şilomikronlar, VLDL, LDL** ve **HDL**'dir. Lipoproteinler hem lipitleri plazmada taşırken çözünür halde tutmak, hem de yapılarındaki lipit içeriklerini çeşitli dokulara verebilmek için gereklidir.
- Lipoprotein partikülleri tarafından taşınan belli başlı lipitler beslenme veya de-novo sentez ile elde edilen triaçilgliseroller ve kolesteroldür. Lipoproteinler **nötral bir lipit çekirdek** (triaçilgliserol, kolesterol esterleri) ve bunun çevresinde **apolipoproteinler, fosfolipit, serbest kolesterolden oluşan bir kabuktan** meydana gelir.
- **Şilomikronlar** yoğunluk açısından en az, boyut açısından en büyük partiküllerdir ve **en az protein, en çok lipit** (% 85-89 triaçilgliserol) **oranına** sahiptirler.
- VLDL ve LDL'ler daha yoğundurlar, çünkü protein oranı şilomikrona göre daha fazladır.
- **HDL** partikülleri plazma lipoproteinlerinin en yoğun, boyut olarak en küçük olanıdır. Aynı zamanda **protein** ve **fosfolipit** açısından **en zengindir.**
- **Şilomikron** ve **VLDL**'de **baskın lipit triaçilgliserol olup, HDL** ve **LDL**'de **kolesterol** ve **fosfolipittir.**

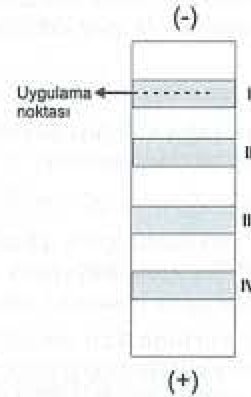
Lipoproteinler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Yoğunluk açısından en az, boyut açısından en büyük lipoprotein partikülleri... Şilomikron
2. Boyut açısından en küçük olan lipoprotein... Yüksek dansiteli lipoprotein
3. Reseptör aracılı endositozda görev alan protein... Klatrin
4. Karaciğer parankim hücrelerinde, adrenal korteksde, bağırsaklarda, arter duvarlarında bulunan ve serbest kolesterolün ester kolesterole çevrimini, dokuda depolanmasını sağlayan enzim... ACAT (Açil KoA kolesterol açil transferaz)
5. ACAT (Açil KoA kolesterol açil transferaz) inhibitörü ilaç... Avasimib
6. Hem aterojenik hem de trombotik lipoprotein... Lipoprotein (a)
7. Kolestazda ve LCAT enzim eksikliğinde artan LDL türevi... Lipoprotein X
8. Karaciğer tarafından yapısında bulunan Apo A I sayesinde tanınan ve scavenger reseptör B-1 (SR-B1) aracılı endositoz yolu ile karaciğere alınan lipoprotein hangisidir... Yüksek dansiteli lipoprotein
9. Periferden kolesterol alınmasında en potent role sahip HDL... Pre-β-HDL
10. HDL'nin karaciğere bağlanma bölgesi olan apolipoprotein hangisidir... Apo A-1
11. Kolesterol ester transfer protein inhibitörü olan apolipoprotain hangisidir... Apo C-1
12. Lipoprotein lipaz inhibitörü olan apolipoproteinler hangileridir... Apo C-3 ve Apo A-2

LİPOPROTEİN ELEKTROFOREZİ

1. Aşağıdaki şekilde plazma lipoproteinlerinin agaroz jel elektroforezi sonucu elde edilen lipoprotein bantları numaralanarak gösterilmiştir.

Bantların temsil ettiği lipoprotein türü aşağıdakilerden hangisinde verilmiştir? (Nisan-2005)



A) Şilomikron-VLDL-LDL-HDL
B) HDL-VLDL-LDL-Şilomikron
C) HDL-LDL-VLDL-Şilomikron
D) Şilomikron-LDL-VLDL-HDL
E) Şilomikron-HDL-LDL-VLDL

Doğru cevap: D

Lipoprotein elektroforezi Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda sık sorulan bir soru başlığıdır. Soruda lipoprotein elektroforezinin bilinip bilinmediği sorgulanmaktadır.

- Lipoproteinler **dansiteye göre sıralandığında şilomikron, VLDL, LDL ve HDL** şeklinde sıralanır. Ancak Lipoprotein elektroforezi uygulandığı zaman, alttaki şekilde görüleceği üzere, sıralama başlangıç noktasına göre; **Şilomikron, LDL, VLDL ve HDL şeklinde** değişmektedir.
- **Sabah aç karnına** kan veren bir kimsede **şilomikron görülmemesi** gerekir. Yani **sağlıklı bir kişide elektroforezde başlangıç noktasına göre sıralama;**
  - ✓ LDL (β-lipoprotein), VLDL (preβ-lipoprotein), HDL (α-lipoprotein).
- Plazmada önemli miktarda Lp (a) bulunması, LDL ile VLDL arasında bir bant oluşmasına neden olur.

2. **Elektroforetik mobilitesi nedeniyle pre-beta lipoprotein olarak bilinen lipoprotein aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-2017 Orijinal)

A) Şilomikron B) VLDL
C) LDL D) IDL
E) HDL

Doğru cevap: B

Lipit Metabolizması

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Lipoprotein elektroforezinde çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) hangi banda göçer?** (Nisan-2017 BENZERİ)
>
> A) Alfa
> B) Pre-beta
> C) Beta
> D) Alfa – Beta arasına
> E) Pre-beta – Beta arasına
>
> *Doğru cevap: B*

Soruda, lipoprotein elektroforezinde hangi bantta hangi lipoproteinin göç ettiğinin bilinmesi istenmektedir.

- Lipoproteinler **dansiteye göre sıralandığında;**
  - ✓ **Yukarıdan aşağıya doğru şilomikron, VLDL, LDL** ve **HDL** şeklinde sıralanır.
- Lipoprotein elektroforezine göre sıralandığında;
  - ✓ Başlangıç noktasına göre **şilomikron, LDL (beta), VLDL (pre-beta)** ve **HDL (alfa) şeklindedir.**
  - ✓ **Sabah aç karnına** kan veren bir kimsede **şilomikron görülmemesi** gerekir. Yani **sağlıklı bir kişide** elektroforezde başlangıç noktasına göre sıralama **LDL, VLDL** ve **HDL** şeklinde olur.

"Lipoprotein elektroforezi ve ultrasantrifüjü" başlıklı şekile bakınız.

3. Plazma lipoproteinlerinin elektroforezinde hareketliliği en az olan lipoprotein aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2009)

A) Şilomikronlar B) VLDL
C) LDL D) Lipoprotein (a)
E) HDL

Doğru cevap: A

Soruda, lipoprotein elektroforezinde lipoproteinlerin göç hızları sorgulanmaktadır.

- Plazma lipoproteinlerini birbirinden ayırmakta elektroforezden yararlanılabilir: Eğer uygulanan örnekte **şilomikronlar** varsa hareket etmeyerek **orjinde** (uygulama noktasında) kalacaklardır.
- Daha sonra mobilite derecelerine göre üç ana bant sıralanır;
  - ✓ LDL (β-lipoprotein), VLDL (preβ-lipoprotein), HDL (α-lipoprotein).
- Plazmada önemli miktarda Lp(a) bulunması, LDL ile VLDL arasında bir bant oluşmasına neden olur.

"Lipoprotein elektroforezi ve ultrasantrifüjü" başlıklı şekile bakınız.

4. Sağlıklı bir kişide açlıkta lipoprotein elektroforezinde aşağıdakilerden hangisi yer almaz? (Nisan-1997)

A) Şilomikron B) VLDL
C) IDL D) LDL
E) HDL

Doğru cevap: A

Soruda, lipoprotein metabolizması ile ilgili temel bir bilginin yani sağlıklı bir kişide açken şilomikron bulunmayacağının bilinmesi istenmektedir.

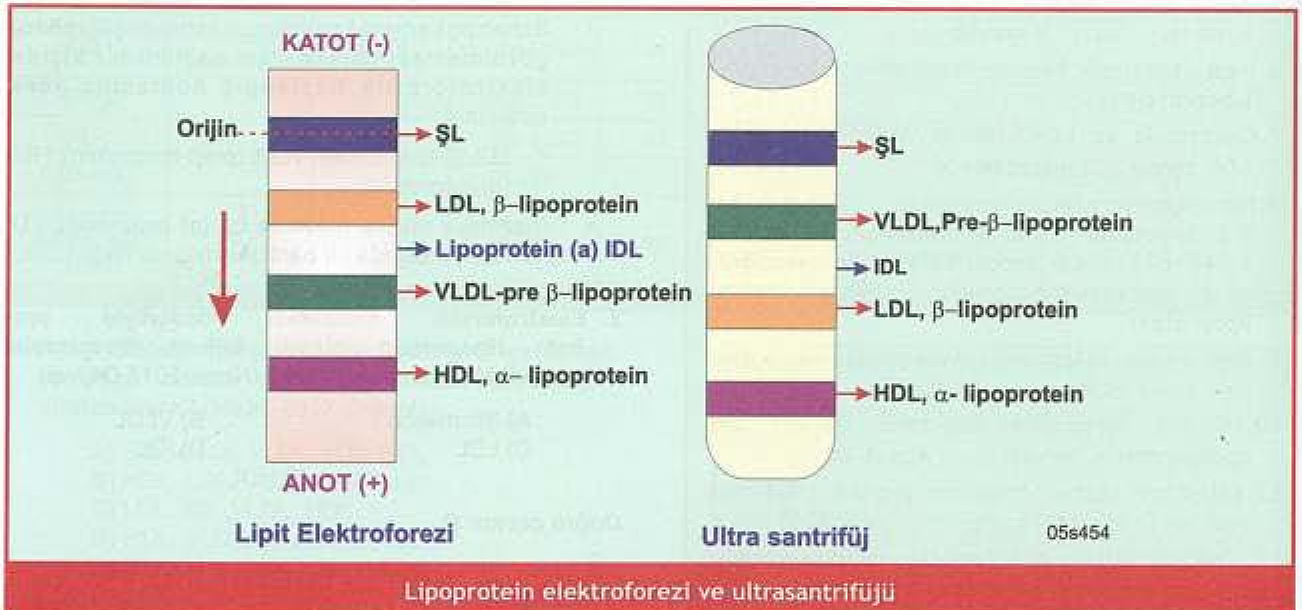
- **Şilomikronlar, diyetle alınan** lipitleri bağırsaklardan karaciğer ve periferal dokulara taşırlar.
- Normalde gece yatıp, sabah **aç** karnına kan veren **sağlıklı bir kişide**, lipoprotein elektroforezinde **şilomikronlar bulunmaz.**

LİPAZ ENZİMLERİ

1. Aşağıdakilerden hangisi inaktif bir zimojen olarak salgılanmaz? (Eylül-1999)

A) Tripsin B) Kimotripsin
C) Elastaz D) Pepsin
E) Pankreatik triaçilgliserol lipaz

Doğru cevap: E



Lipoprotein elektroforezi ve ultrasantrifüjü

Soruda, bir pankreas enzimi olan pankreatik lipazın inaktif zimojen bir enzim olmadığının bilinmesi istenmektedir.

- Pankreas tarafından salınan enzimlerden olan **tripsin, kimotripsin, elastaz, karboksipeptidaz A** ve **B**, inaktif zimojen olarak salınır. Bir ince bağırsak enzimi olan **enteropeptidazın** inaktif **tripsinojeni tripsine çevirmesiyle** çağlayan şeklinde aktivasyon başlar. Aktive olan tripsin de diğer inaktif zimojen enzimleri aktif hale çevirir.
- **Pankreatik triaçilgliserol lipaz** ve **amilaz** ise **aktif formda** salınan pankreas enzimleridir.

2. Heparin enjeksiyonu aşağıdakilerden hangisinin plazmaya salınmasına yol açar? (Nisan-2002)

A) Asit lipaz
B) Lipoprotein lipaz
C) Hormona duyarlı lipaz
D) Pankreatik lipaz
E) Gastrik lipaz

Doğru cevap: B

Soruda, dokuların kapiller endoteline yerleşik bir enzim olan lipoprotein lipaz enziminin temel bir özelliğinin bilinip bilinmediği sorgulanmaktadır.

- **Lipoprotein lipaz;**
  - ✓ **Ekstrahepatik dokulardan** kaynaklanır.
  - ✓ Kapiller **endotel yatakta** etkilidir.
  - ✓ Şilomikron ve VLDL yapısındaki **triaçilgliserolleri hidrolize eder.**
  - ✓ **Heparin** salgılanmasını ve aktivitesini artırır.
  - ✓ **Apo C-2** tarafından aktiflenir.

"Lipaz enzimleri ve özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

3. Şilomikron ve VLDL'nin taşıdıkları trigliseritlerin hidrolizinden sorumlu enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2001, Eylül-2001)

A) Lesitin - kolesterol açil transferaz
B) Lipoprotein lipaz
C) Hormon duyarlı lipaz
D) Kolesterol esteraz
E) Fosfolipazlar

Doğru cevap: B

Soruda, lipoprotein lipaz enziminin görevinin bilinip bilinmediği sorgulanmaktadır.

Lipoprotein lipaz;

- ✓ Ekstrahepatik dokulardan kaynaklanır.
- ✓ Kapiller endotel hücre yüzeyinde bulunmaktadır.
- ✓ Şilomikron ve VLDL yapısındaki triaçilglserolleri hidrolize eder.
- ✓ Heparan sülfatın proteoglikan zincirleri ile endotele kancalanmıştır.
- ✓ Kalp, yağ dokusu, dalak, akciğer, böbrek medullası, aort, diyafram ve yenidoğan karaciğerinde mevcuttur.

Lesitin kolesterol açil transferaz;

- ✓ HDL'nin dokulardan topladığı kolesterolü esterleştirmesinde görevlidir.
- ✓ Apo A-1 ile aktive olur.

Hormon duyarlı lipaz;

- ✓ Yağ dokuda depolanmış trigliseritlerden yağ asitlerinin serbestleştirilmesinde görevlidir.
- ✓ Yağ yıkımının düzenleyici enzimdir.

Kolesterol esteraz;

- Kolesterol esterinden yağ asidinin kopartılmasında görevlidir.

4. Aşağıdakilerden hangisi HDL-2'yi HDL-3'e dönüştürür? (Nisan-2002)

A) Lipoprotein lipaz
B) Lesitin-kolesterol açil transferaz
C) Hepatik lipaz
D) Açil KoA-Kolesterol açil transferaz
E) Asit lipaz

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, hepatic lipaz enzimlerinin görevlerinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

Hepatik lipaz;

- ✓ **Karaciğerde bulunur.**
- ✓ **HDL-2 'nin** yapısındaki lipitleri hidrolize ederek **HDL-3 'e** dönüşümünü sağlar.

"Lipaz enzimleri ve özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

5. Aşağıdaki enzimlerden hangisi sindirim kanalında lipitlerin hidrolizinde görev almaz? (Eylül-2005)

A) Gastrik lipaz
B) Pankreatik lipaz
C) Lipoprotein lipaz
D) Kolipaz
E) Lingual lipaz

Doğru cevap: C

Soruda, lipaz enzimlerinin görevlerinin bilinmesi istenmektedir.

Lipoprotein lipaz;

- **Ekstrahepatik dokulardan** kaynaklanır.
- **Kapiller endotel hücre yüzeyinde** bulunmaktadır.
- **Şilomikron ve VLDL** yapısındaki **triaçilglserolleri hidrolize eder.**
- **Heparan sülfatın** proteoglikan zincirleri ile endotele kancalanmıştır.
- Kalp, yağ dokusu, dalak, akciğer, böbrek medullası, aort, diyafram ve yenidoğan karaciğerinde mevcuttur.

Lingual lipaz;

- Dilin arka bölümünden salınır, **midede etkilidir.**
- Fakat midede lipit sindirimi için en önemli basamak olan emülsifikasyon daha gerçekleşmediği için çok az etkinlik göstermektedir.

Gastrik lipaz;

- Mideden salgılanır.
- **Nötral pH'da** etkilidir.
- Sadece **yenidoğan döneminde süt lipitlerinin sindiriminde** kullanılmaktadır.

Lipaz enzimleri ve özellikleri				
Enzim	Kaynak	Etki Bölgesi	İşlev	Özgün özellikleri
Lingual Lipaz	Dilin arka kısmı	Mide	Kısa zincirli yağ asidlerini içeren besinsel TG yıkımı	Aside dayanıklı
Gastrik lipaz	Mide	Mide	Bebeklerde anne sütünde bulunan kısa-orta y.a.	Nötral pH da etkili
Pankreatik lipaz	Pankreas	İnce bağırsak lümeni	Diyetsel triaçilgliserollerin yıkımı	Dayanıklılığı için pankreatik kolipaza ihtiyaç duyar
Lipoprotein lipaz	Ekstrahepatik dokular	Kapillerlerdeki endotel hücrelerinin yüzeyi	Dolaşımdaki şilomikron ve VLDL'nin yapısındaki triaçilgliserolleri yıkar	**Heparin** etkisi ile plazmaya salınır **Apo C II** tarafından aktifleştirilir.
Hormona duyarlı lipaz	Yağ hücreleri	Yağ hücrelerinin sitozolünde	Depolanmış triaçilgliserollerin yıkımı	cAMP bağımlı protein kinaz tarafından aktifleştirilir.
Asid lipaz	Çoğu dokular	lizozomlar	Fagositoz esnasında alınan lipidlerden yağ asidlerini ayırır.	Asid pH'da optimum etki
Hepatik Lipaz	Karaciğer	Karaciğer	HDL bünyesinde Kc gelen kolesterol esterleri, VLDL ve şilomikron kalıntıları **HDL-2yi HDL-3e çevirir**	Heparinle salınımı artar

Pankreatik lipaz ve Kolipaz;

- Triaçilgliserol molekülleri; bağırsak villuslarının mukoza hücreleri tarafından alınamayacak kadar büyüktürler.
- Bir **esteraz** olan **"pankreatik lipaz"** (triaçilgliserol lipaz) **triaçilgliserollerin** 1. ve 3. karbonlarına bağlı olan **yağ asitlerini** öncelikli olarak **hidrolize eder**.
- Hidrolizin başlıca ürünleri **2-monoaçil gliserol** ve **serbest yağ asitleridir**. Bunlar bir karışım oluştururlar.
- Yine **pankreastan salgılanan** ve **kolipaz** olarak adlandırılan diğer bir hormon ise **pankreatik lipazın dayanıklılığını** ve **etkisini arttırır**.

6. Kanda şilomikron ve VLDL düzeyleri normalin üzerinde olan ancak şilomikron kalıntısı ve LDL düzeyi düşük olan bir hastada aşağıdaki enzimlerden hangisinin aktivitesinde bir defekt olduğu düşünülmelidir? (Eylül- 2009)

A) Pankreatik lipaz B) Hormona duyarlı lipaz
C) Lipoprotein lipaz D) Hepatik lipaz
E) Gastrik lipaz

Doğru cevap: C

Soruda, tıpta uzmanlık sınavında sıkça sorulan bir enzim olan lipoprotein lipaz enziminin görevinin bilinip bilinmediği sorgulanmaktadır.

Lipoprotein lipaz (LPL);

- ✓ Çoğu dokunun **kapiller damarlarında** bulunan **hücre dışı yerleşimli** bir enzimdir.
- ✓ Yağ dokusu, dalak, akciğer, böbrek, aorta, diyafram, meme bezi (süt verdiği dönemde) kalp, iskelet kası ve yeni doğan karaciğerinde kapillerlerinde bulunur.
- ✓ **Yetişkin karaciğerinde yer almaz.**
- ✓ **Heparan sülfatın** proteoglikan zincirleri ile endotele tutunur.
- ✓ Bu enzim dolaşımdaki lipoprotein partiküllerindeki **Apo C-2** ile aktive edilir.
- ✓ **Şilomikron** ve **VLDL** yapısındaki **triaçilgliserolleri** hidrolize eder.
- ✓ **Lipoprotein lipaz eksik** olan kişilerde **şilomikron** ve **VLDL artar**. Bunların yıkılması ile oluşan **şilomikron kalıntıları** ve **LDL** ise **azalır**.

7. Lipoprotein lipaz enziminin kalıtsal eksikliğinde, plazma derişimi <u>en çok</u> artan lipit türü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2009)

A) Fosfogliseritler B) Kolesterol
C) Ester kolesterol D) Yağ asitleri
E) Triaçilgliseroller

Doğru cevap: E

Soruda, lipoprotein lipaz enziminin görevinin bilinip bilinmediği sorgulanmaktadır.

- **Lipoprotein lipaz;**
  - **Şilomikron** ve **VLDL yapısındaki triaçilgliserolleri** hidrolize eder.
  - Dolayısı ile **lipoprotein lipaz eksik** olan kişilerde **triaçilgliseroller** belirgin bir şekilde artar.

Lipit Metabolizması

8. **cAMP'ye bağımlı bir protein kinaz tarafından aktive olan enzim aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-2000, Eylül- 2001)

A) Pankreatik lipaz
B) Lipoprotein lipaz
C) Gastrik lipaz
D) Asit lipaz
E) Hormon duyarlı lipaz

Doğru cevap: E

Soruda, hormon duyarlı lipaza dair önemli bir özelliğini yani aktivasyonunda adenilat siklaz sisteminin rolü olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- Yağ dokusunda nötral triaçilgliserol şeklinde depolanmış yağ asitleri **vücudun ana yakıt depoları** olarak işlev görür. Yağ asitlerinin oksidasyonundan **9 kcal/gr enerji** elde edilirken protein ve karbonhidratlar için bu değer 4 kcal/gr' dır.
- Depolanmış yağların mobilizasyonu yağ asitlerinin ve gliserolün, **triaçilgliserolden hidroliz yolu ile ayrılması ile başlar**. Bu işlem **hormona duyarlı lipaz** aracılığı ile başlatılır.
- **Hormona duyarlı** (özellikle epinefrin ↑) **lipaz, cAMP' ye bağımlı protein kinaz** tarafından **fosforile edildiği zaman aktifleşir**.
- **Asetil-KoA karboksilaz ise** hormonal kontrolünde **fosforile** olması ile **inhibe** olur. Böylece **cAMP aracılı kaskat aktifleşirse yağ asit sentezi dururken, triaçilgliserol yıkımı başlar**.
- **cAMP' ye bağımlı protein kinazlar tarafından uyarılan tek lipaz enzimi, hormon duyarlı lipaz'dır.**

"Adenilat siklaz aktivasyonu" başlıklı şekile bakınız.

Lipaz Enzimleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

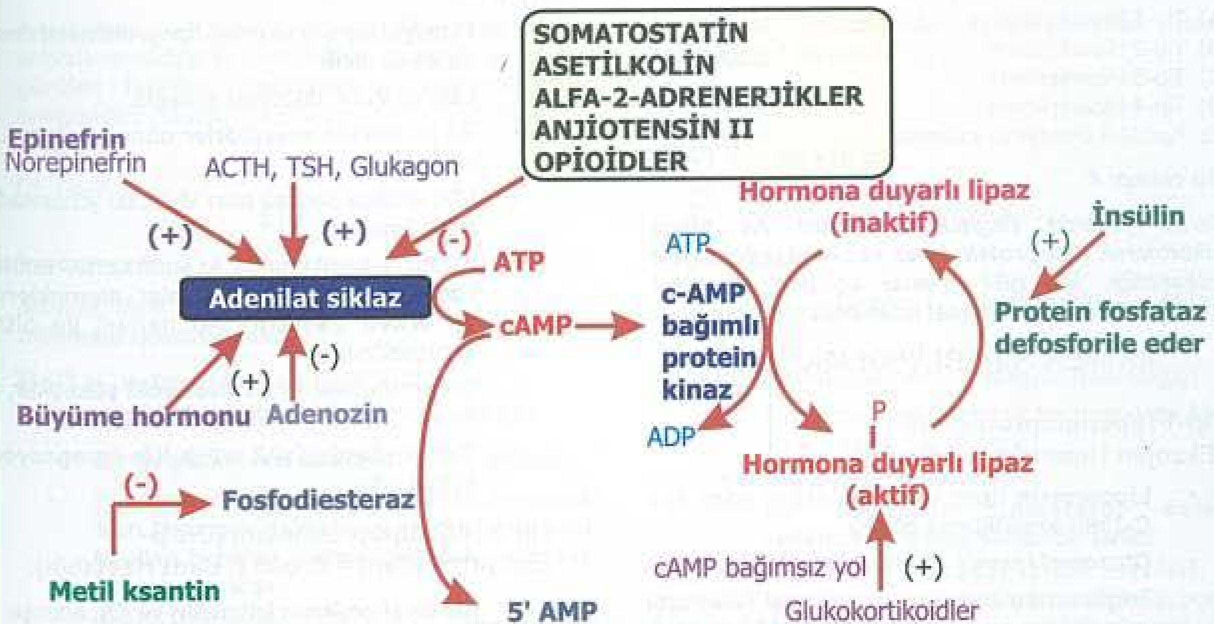
1. Lipoprotein lipazı inhibe eden apoproteinler... Apo C-3 ve Apo A-2
2. Aşağıdaki hormonlardan hangisi hormon sensitif lipazı aktive etmez... İnsülin
3. Aşağıdaki hormonlardan hangisi lipoprotein lipazı aktive eder... İnsülin
4. Klostridiyum perfiringens alfa toksini hangi tip enzim aktivitesine sahiptir... Fosfolipaz C
5. Trigliseritten zengin HDL ve VLDL kalıntılarının birikmesi ile karakterize enzim eksikliği hangisidir... Hepatik lipaz
6. Triaçilgliserollerin ince bağırsak lümeninde hidrolizinde görevli enzim hangisidir... Pankreatik lipaz
7. Midede lipit sindiriminde görevli olup asite dayanıklı enzim hangisidir... Lingual lipaz
8. Midede lipit sindiriminde görevli olup yeni doğan döneminde süt lipitlerinin hidrolizinde görevli enzim hangisidir... Lingual lipaz

HİPERLİPİDEMİ VE HİPOLİPİDEMİLER

1. **Abeta-lipoproteinemide aşağıdakilerden hangisi eksiktir?** (Nisan-1988)

A) Fosfolipit
B) Sfingomyelin
C) Şilomikron
D) HDL
E) Gama-globulin

Doğru cevap: C



Adenilat siklaz aktivasyonu

Soruda, mikrozomal triaçilgliserol yokluğuna bağlı görülen abeta-lipoproteinemiye ait çok temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

Abeta-lipoproteinemi (Bassen-Kornzweig sendromu, akantositoz);

- Otozomal resesif geçişlidir.
- Hastalığa **mikrozomal triaçilgliserol transfer protein eksikliği** yol açar.
  - ✓ Bu protein, ince bağırsaklarda şilomikron sentezinde Apo B-48'e triaçilgliserollerin eklenmesi, aynı zamanda karaciğerde VLDL sentezi sırasında triaçilgliserollerin Apo B-100 ile birleşmesi için gereklidir.
- Hastalarda Apo B içeren lipoproteinler üretilemez.
- Plazmada kolesterol, trigliserit düzeyleri çok düşük, VLDL ve şilomikronlar azalmıştır.

Temel klinik bulgular;

- Steatore (infantlarda yağda eriyen vitaminlerin emilemez)
- Nörolojik bozukluklar (ataksi, nistagmus, inkontinans ve retinitis pigmentosa gibi bulgular 20-30 yaşlarda belirlenir)
- %50-70 hastada periferik yaymada çıkıntılı eritrositler olan akantositler görülür.
- E vitamini gibi yağda çözünen vitaminler çok düşük seviyelerdedir.
- Tedavide yüksek doz E vitamini, kısa, orta zincirli yağ asitlerinden zengin diyet uygulanır.

2. **Lipoprotein lipaz eksikliğine bağlı olarak serumda sadece şilomikron yüksekliği ile seyreden ve serumda süt gibi krema görünümü ile karakterize hiperlipidemi aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-1991, Nisan-1991, Eylül- 1997, Nisan-2004)

A) Tip-1 Hiperlipidemi
B) Tip-2 Hiperlipidemi
C) Tip-3 Hiperlipidemi
D) Tip-4 Hiperlipidemi
E) Apo C-2 düzeyinin azalması

Doğru cevap: A

Farklı yıllarda değişik özellikleri ön plana çıkartılarak (lipoprotein lipaz eksikliği, şilomikron yüksekliği, süt gibi krema) sorulan bir tip-1 hiperlipideminin bilinmesi istenmektedir.

PRİMER HİPERLİPİDEMİLER

Tip-1 Hiperlipoproteinemi (Ekzojen Hipertrigliseridemi):

- **Lipoprotein lipaz** veya onu aktive eden **apo C-2'nin eksikliğinde** görülür.
- **Otozomal resesif** geçişli bir hastalıktır.
- **Trigliseritler** belirgin **artmış**, total kolesterol normal veya orta derecede artmış, LDL normal, HDL normal veya hafif azalmıştır.
- Plazmanın **üst** kısımda **krema** tabakası şeklinde, **altta** ise **berrak** bir görünüm mevcuttur.
- Elektroforezde **yoğun** bir **şilomikron bantı** görünür.
- Çocuk ve erişkinde **rekürren karın ağrısı, ciltte ksantomlar, lipemia retinalis** görülebilir.
- Ateroskleroz riskini arttırmıyorken, **pankreatit** riski mevcuttur.
- Tanı genelde 10 yaştan önce konur. Sadece trigliserit yüksekliği olan hastalarda ekzojen hipertrigliseridemiden şüphelenilmelidir.
- En önemli ölüm nedeni **akut pankreatittir.**
- Tedavide **diyet** yeterli olabilir.

Tip-2 Hiperlipoproteinemi (Familyal Hiperkolesterolemi):

- Sık görülen bu tip **otozomal dominanttır** ve **en tehlikeli** türdür.
- **Tip -2 a'da LDL,**
- **Tip -2 b'de** ise **LDL** ve **VLDL artmıştır.**

Tip-2 a;

- **Hiper β-lipoproteinemi** de denir.
- **LDL reseptör defektine** bağlı olarak kandan LDL, dolayısıyla kolesterol esterleri temizlenemez.
- **Koroner kalp hastalığı** riski artmıştır.
- **Total** ve **LDL kolesterol** düzeyleri artmış, trigliserit normal, HDL ise normal veya hafif azalmıştır.
- Serumu berrak olan hastaların elektroforezde β **bandı** normalden daha **geniştir.**
- **Ateroskleroz** gelişimi erken yaşlarda görülür.
- Tanı, multipl tendon ksantomları, göz çevresinde ksantelazmaların görülmesi, serum kolesterolünün yüksek, trigliserit düzeyinin normal olması ile konur.

Tip-2 b;

- **Familyal hiper β ve pre-β lipoproteinemi** olarak da isimlendirilir.
- **LDL** ve **VLDL** düzeyleri artmıştır.
- Bu hastalarda **reseptörler olmadığı için** LDL yüksektir.
- LDL arttıkça öncüsü olan VLDL'de yıkılamadığı için yükselir.
- Kliniğine bakıldığında **ksantelazma, tendon üzerinde tüberoz ksantomlar, ateroskleroz** ve **erken yaşlarda Mİ** nedeni ile ölüm görülmektedir.
- Serum **trigliserit ve kolesterolü yüksektir**, bu nedenle **serumda diffüz bulanıklık** vardır.
- Trombositlerde TxA2 arttığı için **agregasyona eğilim** artar.

Tip-3 Hiperlipoproteinemi (Dis β-Lipoproteinemi = Broad β Bant Hastalığı):

- Kanda **şilomikron kalıntıları** ve **IDL** artmışır.
- Protein elektroforezinde VLDL ile LDL arasındaki alan tamamen dolduğu için prebeta ve beta bantları birbirine geçmiş olup **tek** ve **geniş beta-bant** vardır.

- Total kolesterol, trigliserit ve VLDL artmışken HDL normal veya azalmıştır.
- Otozomal dominanttır ve **Apo E'de bozukluk** vardır.
- Normal bir kişide VLDL/Trigliserit oranı < 0.2 iken bu hastalarda tipik olarak bu oran >0.3 olmaktadır.
- Erken yaşlarda **ateroskleroz** gelişebilir.
- Ailesel hiperkolesterolemiden farklı olarak koroner arterler yerine daha çok **abdominal** ve **femoral** arterler gibi damarlar tutulmuştur.
- Palmar ksantom ve diz, dirsek ve kalçayı tutan tuboeruptif pulmoner ksantomlar mevcuttur.
- **Periferik damar hastalığı** vardır.

Tip-4 Hiperlipoproteinemi (Endojen Hipertrigliseridemi):

- **Erişkinde en sık** görülen tiptir ve otozomal dominant geçişlidir.
- **Trigliserit** ve **VLDL** artmış, LDL normal, HDL normal veya azalmıştır.
- Protein elektroforezinde **geniş** bir **prebeta-bandı** mevcuttur.
- **Hiperürisemi, glukoza tahammülsüzlük** vardır.

Tip-5 Hiperlipoproteinemi (Mikst Hipertrigliseridemi):

- Otozomal dominant geçişlidir.
- Lipoprotein lipaz aktivitesi düşük, **şilomikron** ve **VLDL** sentezi artmıştır.
- **En nadir** görülen tiptir.
- Hayati tehlike gösteren pankreatit riski vardır.
- Serumda krema gibi tabaka, altta diffüz bulanıklık ve opaklık görülür.

3. Apoprotein - E eksik ve şilomikron kalıntıları temizlenemediği ve elektroforezde geniş beta bant görülen familyal hiperlipidemi aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1993, Nisan-1995, Eylül-1998)

A) Tip-1
B) Tip-2
C) Tip-3
D) Tip-4
E) Tip-5

Doğru cevap: C

Soruda, tip-3 hiperlipideminin temel özelliklerinin bilinmesi istenmektedir.

Tip-3 Hiperlipoproteinemi (Dis β-Lipoproteinemi = Broad β Bant Hastalığı):

- Kanda **şilomikron kalıntıları** ve **IDL** artmışır.
- Protein elektroforezinde VLDL ile LDL arasındaki alan tamamen dolduğu için prebeta ve beta bantları birbirine geçmiş olup **tek ve geniş beta- bant** vardır.
- Total kolesterol, trigliserit ve VLDL artmışken HDL normal veya azalmıştır.
- Otozomal dominanttır ve **Apo E'de bozukluk** vardır.
- Normal bir kişide VLDL/Trigliserit oranı < 0.2 iken bu hastalarda tipik olarak bu oran >0.3 olmaktadır.
- Erken yaşlarda **ateroskleroz** gelişebilir.
- Ailesel hiperkolesterolemiden farklı olarak koroner arterler yerine daha çok **abdominal** ve **femoral** arterler gibi damarlar tutulmuştur.
- Palmar ksantom ve diz, dirsek ve kalçayı tutan tuboeruptif pulmoner ksantomlar mevcuttur.
- **Periferik damar hastalığı** vardır.

4.

I. Şilomikron
II. LDL
III. IDL
IV. VLDL

Tip-5 hiperlipoproteinemide artan lipoproteinler yukarıdakilerden hangileridir? (Nisan-1999)

A) I
B) II
C) I ve IV
D) II ve III
E) III ve IV

Doğru cevap: C

Soruda, Tip-5 hiperlipidemiye ait çok temel bazı özelliklerin bilinip bilinmediği sorgulanmaktadır.

Tip-5 Hiperlipoproteinemi (Mikst Hipertrigliseridemi):

- Otozomal dominant geçişlidir.
- Lipoprotein lipaz aktivitesi düşük, **şilomikron** ve **VLDL** sentezi artmıştır.
- **En nadir** görülen tiptir.
- Hayati tehlike gösteren pankreatit riski vardır.
- Serumda krema gibi tabaka, altta diffüz bulanıklık ve opaklık görülür.

5. Tangier hastalığında aşağıdakilerden hangisi eksiktir? (Nisan-1991)

A) VDL
B) HDL
C) Serbest yağ asiti
D) Abeta-lipoproteinemi
E) Lesitin kolesterol açil transferaz

Doğru cevap: B

Soruda, Tangier Hastalığı'nın bilinmesi istenmektedir.

Analfalipoproteinemi (Tangier hastalığı);

- Otozomal resesif geçişli bu hastalıkta Apo A-1 ve A-2 sentezi azalmıştır.
- **Plazmada HDL yoktur.**
- Bu hastalıkta **kolesterol esterleri retiküloendotelyal sistemde birikir.**
- Hipertrofik portakal renkli tonsilleri olan hastanın, farinks ve rektal mukozası da portakal rengindedir. Tekrarlayan periferik nöropati, pitozis, azalmış derin tendon refleksleri, splenomegali ve korneal infiltrasyonlar görülen bu hastalarda prognoz genel olarak iyidir.

6. Ailesel hiperkolesteroleminin başlıca nedeni aşağıdakilerden hangisidir? (Mayıs-2011)

A) Lesitin kolesterol açil transferaz eksikliği
B) Kolesterol esteraz eksikliği
C) Apo C-2 eksikliği
D) LDL reseptör eksikliği
E) Kolesterol esterleri transfer proteini eksikliği

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, ailesel hiperkolesterolemide altta yatan mekanizmanın ve LDL metabolizmasının bilinmesidir.

- **LDL** kanda kolesterol taşıyan başlıca lipoproteindir. Periferal hücrelere ve karaciğere LDL reseptörleri üzerinden taşınır. Bu reseptörlerdeki bir **eksiklik ailesel hiperkolesterolemiye yol açar.**
- **Lesitin kolesterol açil transferaz** eksikliğinde HDL kolesterol düzeyleri azalır.
- **Kolesterol esteraz** hücre içinde kolesterol esterlerinden yağ asitilerini serbestleştirir
- **Apo C-2** lipoprotein lipazı aktive eder, eksikliğinde şilomikron ve VLDL artar.
- **Kolesterol ester transfer protein** HDL ve diğer lipoproteinler arasında lipit alış verişini sağlar.

7. Yorgunluk, hipotermi, perikardiyal efüzyon ve saç dökülmesi yakınmaları olan 65 yaşındaki kadın hastaya primer hipotiroidi tanısı konmuştur.

Bu hastanın aşağıdaki laboratuvar değerlerinden hangisi, hastalığıyla ilişkili değildir? (Nisan-2013)

A) Yüksek TSH düzeyi
B) Düşük hemoglobin
C) Düşük kolesterol düzeyi
D) Yüksek kreatin fosfokinaz düzeyi
E) Düşük sodyum düzeyi

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, toplumda sıkça görülen hipotiroidi hastalığında görülen başlıca laboratuvar bulgularının bilinmesi ve yorumlanmasıdır.

- **Doğuştan** olan **hipotiroidizm kretenizme** ve gelişim anormalliklerine yol açar.
- **Erişkinlerde** görülen ciddi **hipotiroidizm** ise **miksödemle** sonuçlanır. Olguların %95'inden fazlasında neden primer tiroidi hastalığıdır. %5'inden azında ise neden tiroit dışı kaynaklıdır. Batı ülkelerinde en sık hipotiroidiye yol açan neden otoimmun tiroidittir (Hashimato hastalığı). İlaç veya cerrahi olarak uygulanan antitiroit tedavi ve neonatal hipotiroidizm de oldukça sık rastlanan nedenlerdendir. İyot eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde guatr en çok görülür.
- **Mukopolisakkaritlerin** dermiste **toplanması sonucu yüz hatlarında kalınlaşma,** soğuğa karşı duyarlılık ve deride kuruma görülür.
- Laboratuarda genellikle **hiperkolesterolemi, serum kreatin kinazda (CPK) artış, hiponatremi** ve **makrositer anemi** görülür. Subklinik hipotiroidizm dahil bütün **primer hipotiroidi hastalarında serum TSH yüksek**tir. Eğer **seviyesi normalse tiroit yetmezliği ekarte** edilir. Belirgin hipotiroidizmde serumda **sT4 azalmış**tır, subklinik hipotiroidizmde ise normaldir.
- **Tiroksin** (T4) hormonu **CPK'yı baskılayan** bir hormondur. **Hipotiroidide T4 'ün azalması** nedeni ile **CPK**'nın üzerindeki kontrol kalkar ve bu enzimin **aktivitesi artar.**

Primer Hiperlipidemiler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Apo E-4 baskın olan kişilerde, hangi hastalık riski yüksektir... Alzheimer
2. Erişkin bir hastada, trigliserit ve VLDL artmış, Protein elektroforezinde geniş bir pre β-bandı mevcut. Hiperü- risemi ve glukoza tahammülsüzlük varsa hangi hiperlipidemi akla gelmelidir... Tip 4
3. Yirmibeş yaşında bir hastada, steatore, ataksi, nistagmus, inkontinans ve retinitis pigmentosa gibi nörolojik bulgular var. Ayrıca E vitamini düzeyi ölçülemeyecek kadar düşükse hangi hastalık akla gelmelidir... Abetalipop- roteinemi
4. Rekürran polinoropati, lenfodenopati, portakal rengi tonsiler hiperplazi, hepatosplenomegali görülen, HDL'nin bulunmadığı hastada tanınız nedir... Tangier hastalığı
5. Asit lipaz (lizozomal kolesteril esteraz) eksikliği nedeni ile lizozomlarda, kolesterol ester birikimi ile giden hastalık hangisidir... Wolman hastalığı



HÜCRE ve ORGANELLER

MEMBRAN YAPISI VE GÖREVLERİ

1. Aşağıdakilerden hangisi hücre membranının özelliklerinden biri değildir? (Eylül-1995)

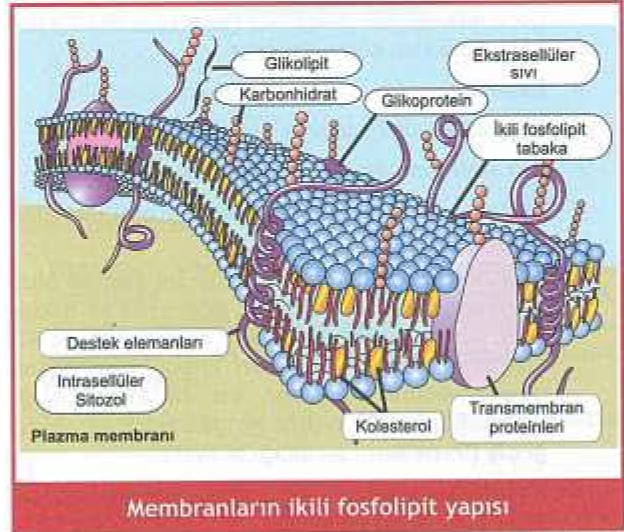
A) Yapısında lipit ve protein bulunur.
B) Yapısında karbonhidrat bulunur.
C) Simetrik yapıdadır.
D) Reseptörler içerir.
E) Flip-flop hareket gözlenir.

Doğru cevap: C

Sorunun soruluş amacı, Tıpta Uzmanlık Sınavı (TUS)' da sıkça sorulan hücre membranının özelliklerinin bilinmesine yöneliktir.

Membranlar;

- **Lipit, karbonhidrat ve proteinlerden** meydana gelmektedir. **Membran** yapısı ikili fosfolipit tabaka ve bu tabaka arasına dağılmış büyük globüler proteinlerden oluşmaktadır (Şekil).
- Plazma membranında **hücre dışına** bakan yüzeyde glikoprotein ve glikolipit yapıda birçok **dallanma noktası** varken, hücre içine bakan yüzeyde bunlar görülmez. Sonuç olarak, hücre içine bakan yüzeyle hücre dışına bakan yüzey birbirinden farklı olduğu için, membran molekülleri asimetrik yerleşimlidir. **Asimetri** ve **lipitten zengin** olmaları membranların **en önemli özelliğidir.**
- Membranın % 40- 80 kadarını **lipitler** oluşturmaktadır. Bunun bir tek istisnası, alışılmamış bir şekilde proteinden zengin olan mitokondri iç zarıdır. **Mitokondri iç zarı,** proteinden en zengin membran olup % 5 oranında protein içerir. Aksonları saran **miyelin kılıfında** ise lipit oranı en yüksek olup, %80 civarındadır.
- Membranlar **dinamik** yapıda olup içerisinde bulunan lipit ve proteinler belirli bir hızda sentezlenip, yıkılmaktadır. Ayrıca, membran yapısında bulunan fosfolipitler, flip-flop denilen bir mekanizma ile içten dışa veya yana doğru hareket edebilmektedir.
- Hücre membranı yüzeyinde bulunan **reseptörler,** LDL- kolesterol ve transferrin gibi çeşitli maddelerin reseptör aracılı endositoz ile hücreye alınmalarını sağlar.



Membranların ikili fosfolipit yapısı

2. Hücre zarı kolesterol / fosfolipit oranında artış saptanırsa aşağıdakilerden hangisi görülür? (Eylül-1999)

A) Hücre zarı proteinlerinin lateral hareketinde hızlanma
B) Hücre zarı geçirgenliğinde artma
C) İyon hareketinde artma
D) Çözünebilirliğin artması
E) Hücre zarında akışkanlık azalması

Doğru cevap: E

Soruda, hücre membran yapısının çok temel bir özelliğinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Kolesterol membranın akışkanlığını belirler. Kolesterol miktarı arttıkça hücre zarı akışkanlığı azalır. **Kolesterol** geçiş sıcaklığını etkilemeden, geçiş süresini uzatmaktadır. Membran yapısını sertleştiren kolesterol, membran akışkanlığının azalmasına yol açmaktadır. Membran akışkanlığını **çoklu doymamış yağ asitleri** arttırmaktadır.

3. Ökaryotik hücre zarı ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan-2010)

A) Seçici geçirgendir.
B) Çift tabaka lipit içerir.
C) Dinamiktir.
D) 30°C altındaki sıcaklıklarda akışkan değildir.
E) Biyomoleküller asimetrik yerleşimlidir.

Doğru cevap: D

Soruda, TUS' da sıkça sorulan hücre membranının özelliklerinin bilinmesi istenmektedir.

Hücre zarının başlıca önemli özellikleri;

- ✓ Membranlar **dinamik** yapıda olup içerisinde bulunan lipit ve proteinler belirli bir hızda sentezlenip, yıkılmaktadır.
- ✓ Membranlar **selektif** yapıda olup, **seçici geçirgendir.** Hücre zarından küçük moleküller (maddeler) (su, madensel tuzlar, vitaminler, oksijen gazı, karbondioksit gazı, glukoz, gliserin, yağ asiti, amino asit, iyonlar) geçer ama büyük moleküller (maddeler) (nişasta, yağ, protein, karbonhidrat) geçemez. Büyük moleküller (yapı taşlarına kadar) parçalandıktan sonra geçerler.
- ✓ **Esnektir.**
- ✓ **Saydamdır** (Işığı geçirir).
- ✓ **Çift katlı fosfolipit** tabaka içerirler
- ✓ Protein, lipit ve az miktarda karbonhidrattan oluşmuştur.
- ✓ **Düşük sıcaklıkta** membranlar jel yapıda olup **akışkandır.** Sıcaklık artıkça, akışkanlık bir miktar artar. Ancak **sıcaklığın aşırı artması (> 41°C)** membranların eriyerek sıvı kristal yapı haline dönüşmesine yol açar, bu da **akışkanlığı bozmaktadır.** Bu olayın gerçekleştiği sıcaklığa **geçiş (transition) sıcaklığı** adı verilir.
- ✓ **Kolesterol** geçiş sıcaklığını etkilemeden, **geçiş süresini uzatmaktadır.** Membran yapısını sertleştiren **kolesterol, membran akışkanlığının azalmasına** yol açmaktadır. Membran akışkanlığını **çoklu doymamış yağ asitleri arttırmaktadır.**
- ✓ Üzerinde madde alışverişini sağlayan **porlar** bulunur.
- ✓ Plazma membranında hücre dışına bakan yüzeyde glikoprotein ve glikolipit yapıda birçok dallanma noktası varken, hücre içine bakan yüzeyde bunlar görülmez. Dolayısı ile hücre içine bakan yüzeyle hücre dışına bakan yüzey birbirinden farklı olduğu için, membran molekülleri **asimetrik** yerleşimlidir.

4. Eritrosit membranında bulunan transmembran glikoprotein aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2016 Orijinal)

A) Glikoforin
B) Spektrin
C) Hemoglobulin
D) Ankrin
E) Protein 4.1

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Eritrosit membranına immünolojik özellik kazandıran ve ABO kan grubu antijenlerini içeren protein aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2016 BENZERİ)
>
> A) Glikoforin
> B) Ankrin
> C) Spektrin
> D) Aktin
> E) Anyon değiştirici protein (bant 3 proteini)
>
> ***Doğru cevap: A***

Membran yapısı biyokimyada önemli konular arasındadır. Sorunun amacı, eritrosit membranında yer alan ve antijenik özelliği ile kan grubunun belirlenmesinde rol alan glikoforin proteininin bilinmesidir.

- **Eritrosit hücre zarında** yerleşmiş **integral (transmembranal)** ve **periferal proteinler** mevcuttur.
- İntegral proteinler, **glikoforin A** ve **bant 3** proteinidir. Her iki molekül de özel eritrosit hücre iskeletinin hücre zarına tutunmasını sağlar.
- **Bant 3** proteini, **klor / bikarbonat inorganik anyon kanallarını** içerir.
- **Glikoforin A** ise **ABO kan grubu antijenlerini** içerir.
- Eritrosit hücre iskeleti, **spektrin** ve **ankrin** gibi protein moleküllerinin oluşturduğu bir ağ yapıdır. Bu ağ, **ankrin** ve **bant 4.1** gibi **periferal proteinler** aracılığıyla hücre zarına tutunur. Bunların mutasyonlarından kaynaklanan bağlanma kaybı, herediter eliptositoz, herediter sferositoz gibi hemolitik anemiye yol açan tabloların ortaya çıkmasına neden olur.
- Eritrosit membran proteinlerinin sorgulandığı bu soruda çeşitli kaynaklarda farklı bilgiler yer almaktadır. Seçenekler incelendiğinde band-3 ve glikoforin dışındaki şıklarda yazan spektrin, ankrin ve protein 4.1 periferal proteinlere örnek olup glikoprotein yapıda değildir.
- Ancak **Bant 3** ve **glikoforin** eritrosit membranda yer alan **transmembran proteinleri** olup **her ikisi** de **glikoprotein** yapıdadır. Textbooklarda bu proteinlerden hangisinin membranın majör transmebran glikoproteini olduğu hakkında farklı bilgiler mevcuttur.
- **Protein 4.1** globüler periferal proteindir. Periferal proteinlerden spektrin ve ankrin ile bağlantılar oluştururken, integral proteinlerden de glikoforin A ve C ile bağlantıları vardır.
- **Spektrin,** hücrenin şeklini korur, bütünleyici zar proteinlerinin yan hareketliliğini ve lipit tabakaya destek sağlar. Spektrinin ağsı yapısı hücreye esneklik ve güç verir. Spektrin tetramerleri kuyruk kısımlarından protein 4.1 ile aktin isimli proteine, bir taraftan da bir transmembran proteini olan ankrine bağlanarak lipit tabakasının dış yüzeyine çıkan bant 3 ile birleşirler. Kendilerine özgü bikonkav yapısıyla eritrositler çok ince kapillerlerden bile bu esneklikleri sayesinde kolayca geçerler ve hemen bikonkav şekillerine geri dönerler.
- **Ankrin,** bant 3 ile bağlanarak zar iskeletinin lipit tabakaya tutunmasını sağlar.
- Eritrosit hücre zarında yerleşmiş integral ve periferal proteinler mevcuttur. **İntegral proteinler, glikoforin A** ve **bant 3 proteinidir.** **Bant 3** proteini **klorür/ bikarbonat inorganik anyon kanallarını** içerir. **Glikoforin** A ise **ABO kan grubu antijenlerini** içerir. Her iki molekül de özel eritrosit hücre iskeletinin hücre zarına tutunmasını sağlar.

- Eritrosit hücre iskeleti, **spektrin** ve **aktin** moleküllerinin oluşturduğu **bir ağ yapıdır**. Bu ağ, **ankirin** ve **bant 4.1** gibi **periferal proteinler** aracılığıyla **hücre zarına tutunur**. Bunların mutasyonlarından kaynaklanan bağlanma kaybı, herediter eliptositoz, herediter sferositoz gibi hemolitik anemiye yol açan tabloların ortaya çıkmasına neden olur.

5. **Aşağıdakilerden hangisi integral membran proteini olup hücrenin ekstraselüler matriks bileşenlerine ve diğer hücrelere bağlanmasını sağlar?** (Nisan-2016 Orijinal)

A) İntegrin
B) Anneksin
C) Aktin
D) Troponin
E) Kalsekestrin

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Hücre dışı makromoleküller olan laminin ve tip IV kollajen için bağlanma bölgesi oluşturan transmembran proteini aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2016 BENZERİ)
>
> A) İntegrin
> B) Anneksin
> C) Aktin
> D) Miyozin
> E) Keratin
>
> ***Doğru cevap: A***

Soruda, hücre ile ilgili temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- **İntegrinler;**
  - ✓ Hücrelerin birbirlerine ve hücre dışı matrikse adezyonunu sağlayan ve zardan her iki yöne sinyal taşıyabilen **integral plazma zarı proteini**dir.
  - ✓ α ve β olmak üzere birbirine benzemeyen **iki alt birim**den oluşan **heterodimer** yapıda proteinlerdir.
  - ✓ Embriyonik gelişim, kan pıhtılaşması, bağışıklık, tümör büyümesi ve metastaz gibi seçici hücreler arası etkileşim gerektiren pek çok işlemde önemli roller üstlenir.
  - ✓ İntegrinlerle etkileşime girebilen hücre dışı ligandlar arasında **tip IV kollajen, laminin, fibrinojen, fibronektin** gibi pek çok protein sayılabilir. Bu tip proteinlerde genellikle integrinleri tanıma dizesi (arjinin-glisin-aspartat; RGD) yer alır.
  - ✓ İntegrinin α ve β alt birimlerinin kısa sitoplazmik uzantıları plazma zarının hemen altındaki talin, α aktinin, vinkülin, paksillin gibi pek çok hücre iskeleti proteini ile etkileşmektedir. Böylelikle hücre iskeleti yapılarının oluşmasını da düzenleyebilir.
- Kas proteinleri arasında aktin, miyozin, tropomiyozin ve troponin bulunmaktadır. **Aktin** ve **miyozin** proteinleri mikroflamenttir. Yapısında hafif ve ağır zincirlerin bulunduğu **miyozin** kas proteinlerinin **%60-70** kadarını oluşturur. Tek bir polipeptitden meydana gelen **aktin** ise **%20-25** kadarını oluşturmaktadır. Aktinin, globüler ve fibriller olmak üzere iki şekli vardır. Tropomiyozin fibröz ve dimerik bir proteindir.
- **Troponin** yapısında kalsiyum bağlayan Tn-C, tropomiyozin bağlayan Tn-T ve aktin-miyozin etkileşimini inhibe eden inhibitör özellikte olan Tn-I alt birimleri yer almaktadır.
- **Kalsekestrin** sarkoplazmik retikulumda bulunan kalsiyum bağlayan bir proteindir.

6. **Aşağıdakilerden hangisinde protein / lipit oranı en yüksektir?** (Nisan-95, Nisan-2001)

A) Miyelin kılıf
B) Mitokondri iç zarı
C) Mitokondri dış zarı
D) Eritrosit membranı
E) Granüllü endoplazmik retikulum

Doğru cevap: B

Membran yapılarını birbirinden ayıran önemli özellikleri TUS' da sıkça sorgulanmaktadır. Bu soruda da mitokondri iç zarını diğer membran yapılarından ayıran çok temel bir farklılığın bilinmesi istenmektedir.

- **Membranın % 40 - 80 kadarını lipitler** oluşturmaktadır.
- Bunun bir tek istisnası alışılmamış bir şekilde proteinden zengin olan mitokondri iç zarıdır. Mitokondri iç zarı elektrontransport zincirinin bulunduğu yerdir. Bu nedenle **protein/ lipit** oranı en yüksek olan membran **mitokondri iç zarıdır.**
- Aksonları saran **miyelin kılıfında** ise **lipit oranı en yüksek olup %80-90** civarındadır.

7. **Aşağıdaki zarlardan hangisinin lipit içeriği oran olarak en fazladır?** (Eylül-2009)

A) Alyuvar zarı
B) Karaciğer hücre zarı
C) Miyelin kılıf
D) Mitokondri iç zarı
E) Mitokondri dış zarı

Doğru cevap: C

Soruda, miyelin kılıfı diğer membran yapılarından ayıran çok temel bir farklılığın bilinmesi istenmektedir.

- **Membranın % 40 - 80 kadarını lipitler** oluşturmaktadır. Aksonları saran **miyelin kılıfında lipit oranı en yüksek olup % 80-90** civarındadır. Miyelin kılıfı santral sinir sistemindeki nöronal fibrillerin etrafını saran, yalıtkan ve onları koruyan membranöz yapıda bir tabakadır. Yapısında başlıca bulunan lipit türü galaktoserebrozittir. Daha az miktarda bulunan sfingomiyelin, miyelin kılıfının dayanıklılığını sağlar.

8. Hücre zarında en bol bulunan fosfolipit türü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2003)

A) Sfingomyelin
B) Fosfatidilkolin
C) Fosfatidilserin
D) Kardiyolipin
E) Fosfaditilinozitol

Doğru cevap:'B

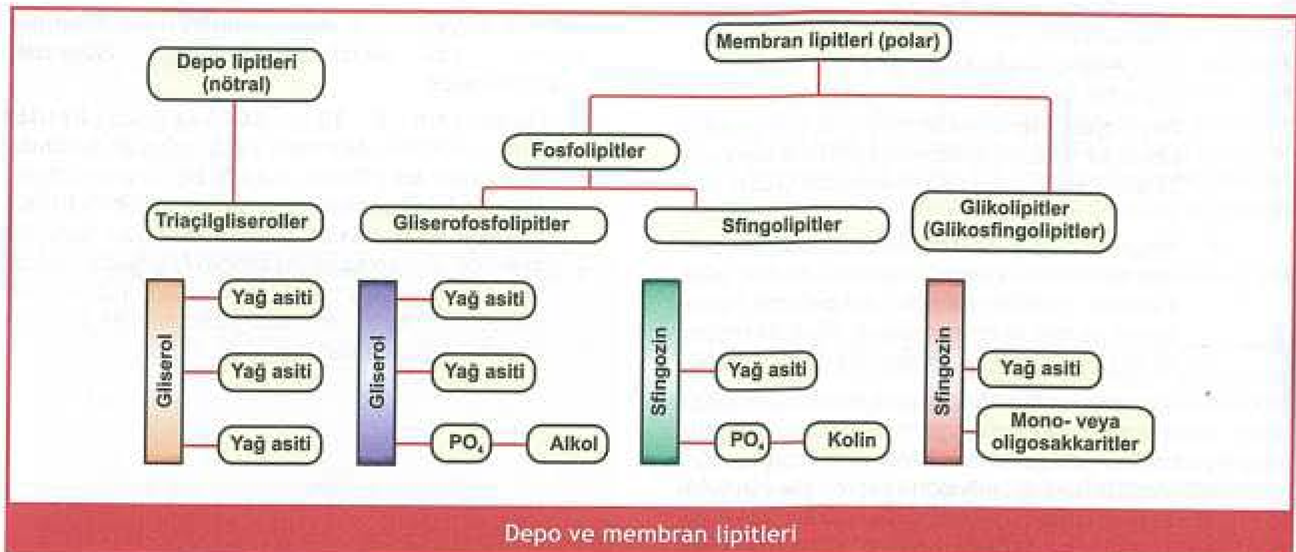
Soruda, TUS' da sıkça sorulan hücre membranının temel özelliklerinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Önemli membran lipitleri arasında **fosfolipitler, glikosfingolipitler ve kolesterol** bulunmaktadır (Şekil).
- Plazma membranı, ikili fosfolipit tabaka şeklinde olduğundan, membranların yapısında en çok yer alan lipit türü fosfolipitlerdir. Bunlar arasında hücre zarında en çok bulunanı **fosfatidilkolin (lesitin)** dir. Lesitin, fosfatidik asit + kolinden oluşur. Lesitindeki yağ asitleri genellikle oleik asit ve palmitik asittir. Bir mol yağ asitinin ayrılması ile lizolesitin meydana gelir.
- Membranda ayrıca fosfatidik asit, fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin, fosfatidilgliserol ve fosfatidilinozitol gibi fosfogliseritler yer almaktadır.
- **Sfingomyelin;**
  - ✓ Seramit yapısına **fosfokolin** bağlanmasıyla oluşan bir **sfingolipittir.**
  - ✓ Aynı zamanda sfingozin iskeleti içeren tek **fosfolipittir.**
  - ✓ Özellikle sinir liflerindeki **miyelin kılıfın önemli bir bileşenidir.**
- **Fosfatidilserin;**
  - ✓ Negatif yüklü bir fosfolipit olup normalde plazma membranının iç kısmında bulunur.
  - ✓ **Apopitozun** en erken bulgularından birisi plazma membranı iç kısmından dış kısmına doğru yer değiştirmesidir.
  - ✓ Fosfatidilserini hücre içinden hücre dışına doğru yönlendiren enzim **skramblaz**dır.
- **Kardiyolipin (Difosfatidilgliserol);**
  - ✓ İki molekül fosfatidik asitin, fosfat grupları aracılığında bir gliserol ile birleşmesi ile meydana gelir.
  - ✓ Kardiyolipin oranı **en fazla** olan membran **mitokondri iç zar**ıdır.
  - ✓ İnsanlarda **antijenik** özelliğe sahip tek fosfolipittir.
  - ✓ Kardiyolipinin **apopitozda** rol aldığı düşünülüyor.
- **Fosfatidilinozitol;** üç önemli görevi vardır;
  - ✓ **Kalsiyum / fosfatidilinozitol sistemi:** Fosfatidilinozitol -4,5- bifosfat, membranlarda fosfolipaz C ile yıkıldığı zaman inozitol trifosfat ($İP_3$) şekline dönüşerek ikincil haberci etkisi ortaya çıkar.
  - ✓ **Glikozile fosfatidilinozitol kancası:** Fosfatidilinozitol, membranlar üzerinde **glikozile fosfatidilinozitol (GPİ) kancası** şeklinde bulunur ve bu noktalar özel bazı proteinlere **bağlanma bölgeleri** oluşturur. Örneğin; alkalen fosfataz, lipoprotein lipaz, asetilkolinesteraz ve 5'- nükleotidaz gibi enzimler, toksoplazma, tripanazoma ve leishmanya gibi parazitler bu bölgelere bağlanır.
  - ✓ **Araşidonik asit sentezi:** Prostaglandinler ve ilişkili bileşikler olan tromboksanlar, lökotrienler (hepsine birden eikosanoitler denilir) oldukça potent bileşikler olup araşidonik asitten sentezlenir. Membranda **araşidonik asit deposu** olarak iş gören başlıca fosfolipit **fosfatidilinozitol**dür.

"Depo ve membran lipitleri" başlıklı şekile bakınız.

9. Aşağıdakilerden hangisi Na^+, K^+-ATPaz'ın bir özelliği <u>değildir</u>? (Nisan-1998)

A) ATP hidrolizini sağlar.
B) Aktif transportta rol alır.
C) Kardiyak glikozitlerle inhibe olur.
D) Sitoplazmada yerleşmiştir.
E) Hücre içi ve dışı Na^+-K^+ konsantrasyonunu düzenlenmesini sağlar.

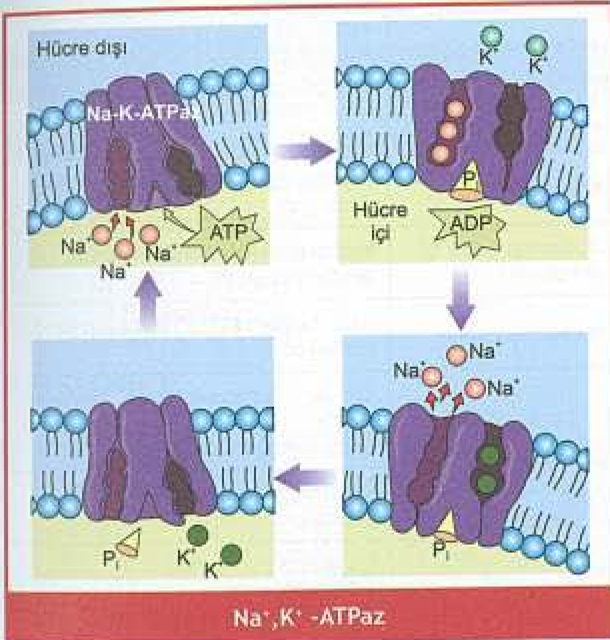


Depo ve membran lipitleri

Doğru cevap: D

Soruda, Na^+,K^+- ATPaz sistemine ait çok temel bazı özelliklerinin bilinmesi istenmektedir.

- ATP hidrolizi ile sağlanan enerji kullanılarak, moleküllerin membrandan taşınması **aktif transport** olarak bilinmektedir.
- Hücrenin tükettiği enerjinin % 30-40'ından aktif transport sorumludur.
- Hücre içindeki düşük sodyum, yüksek potasyum düzeyleri **Na^+,K^+-ATPaz sistemi** ile aktif transport kullanarak sağlanmaktadır. Bu enzim, hücre dışına **üç sodyum** atarken, hücre içerisine **iki potasyum** iyonu göndermektedir (Şekil).
- **Oubain** ve **dijital glikozitleri** Na^+,K^+-ATPaz'ı inhibe ederek etki etmektedir.
- Na^+,K^+-ATPaz, plazma membranında yerleşmiş bir transmembran proteini olup plazma membranının **marker enzimidir**.



Na^+,K^+ -ATPaz

10. Hücre zarında bulunan Na^+, K^+ -ATPaz pompasının taşıdığı Na^+ ve K^+ iyonlarının sayısı ve yönü aşağıdaki seçeneklerden hangisinde doğru olarak verilmiştir? (Eylül-2005)

A) 3 Na^+ dışarı- 3 K^+ içeri
B) 3 Na^+ içeri- 3 K^+ dışarı
C) 3 Na^+ içeri- 2 K^+ dışarı
D) 2 Na^+ dışarı- 3 K^+ içeri
E) 3 Na^+ dışarı- 2 K^+ içeri

Doğru cevap: E

Sorunun soruluş amacı, Na^+, K^+-ATPaz sistemine ait çok temel bir bilginin bilinmesine yöneliktir.

- Plazma membranında görev alan Na^+,K^+ -ATPaz hücre **dışına üç sodyum** atarken, hücre **içerisine iki potasyum** iyonu göndermektedir.
- Bu görevinden dolayı **hücre dışında en çok** bulunan **katyon sodyum** iken, **hücre içerisinde en çok** bulunan **katyon potasyumdur**.

11. Hücre zarından kalsiyum iyonunun translokasyonu ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur? (Eylül-2006)

A) Pasif kolaylaştırılmış transporttur.
B) Simport sistemdir.
C) Serinin ATP tarafından fosforillenmesini gerektirir.
D) Taşıyıcıya bir Ca^{2+} -kalmodulin kompleksinin bağlanması ile kontrol edilir.
E) Hücre içi kalsiyum konsantrasyonu ekstrasellüler sıvıdan daha yüksektir.

Doğru cevap: D

Soru, membrandan kalsiyum iyonu translokasyonu ile ilgili sorulmuş bir sorudur. Eylül 2006'nın zor bir biyokimya sorusudur.

- Aktivitesi kalsiyum kalmodulin gerektiren enzimler arasında, **plazma membranı Ca^{+2}-ATPaz** adı verilen bir enzim bulunmaktadır (Tablo).
- Bu enzimin aktivitesi **kalsiyum-kalmodulin kompleksi** tarafından kontrol edilir. Ayrıca isminden de anlaşılacağı üzere bu enzim, ATP bağımlı olduğu için, **hücre zarından kalsiyum geçişi**, kolaylaştırılmış difüzyonla değil, **enerji gerektiren** aktif bir transport mekanizması ile sağlanır.
- Düz kas ve miyokart hücresinde bulunan bir pompa ise, sodyumu hücre dışına atarken, kalsiyumu içeri almaktadır. Dolayısı ile **kalsiyum**, sodyumla birlikte simport değil **antiport** bir şekilde taşınmaktadır.
- Hücre içinde **en az** bulunan element **kalsiyum** olup, konsantrasyonu ekstrasellüler sıvıya göre çok düşüktür.
- Hücre dışı ile hücre içi arasında **en çok fark** bulunan element **kalsiyumdur.** Bu fark yaklaşık 25.000 kattır.

Aktiviteleri Kalsiyum / Kalmodulin tarafından düzenlenen enzimler
• Adenilat siklaz (beyin)
• Ca^{+2} -bağımlı protein kinaz
• Siklik AMP (cAMP) fosfodiesteraz
• Glutamat dekarboksilaz
• Kalsinörin (Fosfoprotein fosfataz 2B)
• Plazma membranı Ca^{+2} ATP az
• Ca^{+2} /fosfolipit bağımlı protein kinaz
• cGMP bağımlı sodyum kalsiyum kanalları (koni ve rod hücrelerinde)
• Miyozin hafif zincir kinaz
• Fosfoinozit 3-kinaz
• Fosforilaz kinaz
• Nitrik oksit sentaz

12. Aşağıdaki iyon kanallarından hangisinde görülen fonksiyon bozukluğu kistik fibrozise neden olur? (Eylül-2014 Orijinal)

A) Magnezyum
B) Kalsiyum
C) Sodyum
D) Potasyum
E) Klor

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki hastalıklardan hangisi, zar yapısında yer alan klor taşıyıcısının mutasyona uğraması sonucu ortaya çıkar? (Nisan-2004, Eylül-2014 BENZERİ)

A) Herediter sferositoz
B) Wilson hastalığı
C) Akondroplazi
D) Kistik fibrozis
E) Familyal hiperkolesterolemi

Doğru cevap: D

Doğru cevap: D

Sorunun soruluş amacı, membran anormallikleri sonucu gelişen veya bu anormalliklere bağlanabilen bazı hastalıklara ait temel özelliklerin bilinmesidir.

- **Kistik fibrozis;**
  - ✓ **Defektif iyon kanalı** hastalığıdır.
  - ✓ Ciddi ve rölatif olarak sık görülen herediter bir hastalıktır.
  - ✓ **Klor kanallarını** regüle eden cAMP bağımlı **kistik fibrozis transmembran proteininde (CFTR) defekt** vardır.
  - ✓ CFTR'yi kodlayan 7. kromozom üzerinde bulunan gende 3 baz eksiktir ve buna bağlı olarak CFTR proteininde 508. pozisyondaki **fenilalanin kaybolmuştur.** Buna bağlı olarak klor kanalları bozulur ve **vizkositesi artmış** sekresyonlar ortaya çıkar.
  - ✓ Respiratuar kanal ve sinuslarda kronik ve sık tekrarlayan **bakteriyal enfeksiyonlar**
  - ✓ Pankreatik ekzokrin fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak **sindirim bozuklukları** (örneğin; **steatore)**
  - ✓ Vas deferensin anormal gelişimine bağlı olarak **erkeklerde infertilite** görülür.
  - ✓ **Tanısında**, en önemli laboratuvar testlerinden biri, pilokarpin iyontoforezi ile toplanan **terde, klorür** (Cl^-) konsantrasyonunun **60 mmol/L'nin üzerinde** olmasıdır.
  - ✓ Ter testinde **dört parametre bakılır;**
  - ✓ **Klor, sodyum, iletkenlik, osmolarite**
- **Herediter sferositoz;**
  - ✓ **Spektrin ve ankirini kodlayan gende mutasyon** vardır.
- **Wilson hastalığı;**
  - ✓ Otozomal resesif kalıtılır.
  - ✓ Bakırın safra yollarına atılmasını ve seruloplazmin yapısına girmesini sağlayan, **bakır bağlayıcı P tipi ATPaz'ı** kodlayan **ATP 7B geninde mutasyon** vardır.
  - ✓ Sonuçta safra ile atılamayan ve seruloplazmin yapısına katılamayan **bakır,** başta **karaciğer** olmak üzere birçok dokuda **birikir.**
  - ✓ Serum **seruloplazmin** düzeyi **düşük, dokularda** ve **idrarla atılan bakır** düzeyi ise **yüksek** bulunur.
- **Akondroplazi:**
  - ✓ **Fibroblast büyüme faktörü reseptör-3'ü kodlayan gende mutasyon** vardır.
- **Familyal hiperkolesterolemi:**
  - ✓ **LDL reseptörünü kodlayan gende mutasyon** vardır.

Membran anormallikleri sonucu gelişen veya bu anormalliğe bağlanabilen bazı hastalık ve patolojiler

Hastalık	Anormallik
Akondroplazi	Fibroblast büyüme faktörü reseptör-3'ü kodlayan gende mutasyon
Ailevi hiperkolesterolemi	LDL reseptörünü kodlayan gende mutasyon
Kistik fibrozis	Klor taşıyıcı proteini kodlayan gende mutasyon
Doğumsal uzun QT sendromu	Kalpte iyon kanallarını kodlayan gende mutasyon
Wilson hastalığı	Bakır bağımlı ATPaz'ı kodlayan gende mutasyon
I-Hücre hastalığı	GlcNAc fosfotransferazı kodlayan gende mutasyon. Mannozun fosforillenme yeteneği bozuktur.
Herediter sferositoz	Spektrin ve ankirini kodlayan gende mutasyon
Metastaz	Zar glikoproteinleri ve glikolipitlerinin oligosakkarit yan zincirlerindeki anormallikler
Paroksismal nokturnal hemoglobinüri (PNH)	Eritrosit zarındaki glikozile fosfatidil inozitol (GPI) kancalarını kodlayan fosfatidilinozitol glikan-A (PİG-A) geninde mutasyon

13. Aşağıdaki moleküllerden hangisinin lipit membranlardan geçiş katsayısı daha yüksek olup, hücre zarında yer alan lipit yapıdaki çift tabakadan diğerlerine göre daha kolay geçer? (Eylül-2006, Nisan-2008)

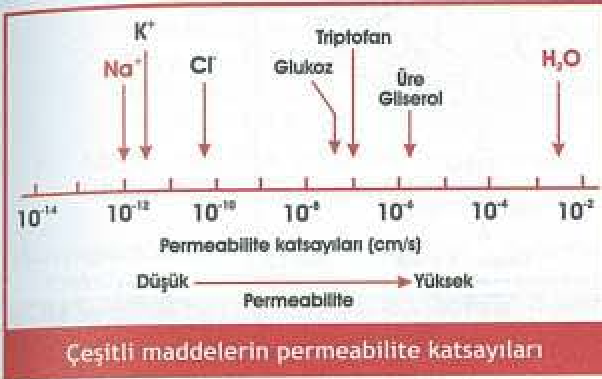
A) Üre
B) Gliserol
C) Su
D) Glukoz
E) Sodyum

Doğru cevap: C

Hücre membranının özelliklerine ait sorular sıkça sorulmaktadır. Bu soruda da membranın çok temel bir özelliği sorulmaktadır.

Hücre ve Organeller

- Membranlar lipitten zengindir, dolayısı ile yağda çözünen bir maddenin membranlardan geçişi suda çözünen bir maddeye göre daha kolay olmaktadır.
- Ancak **su en küçük moleküllerden biri** olup, yapısı gereği hidrojen ve karbondioksit gibi gazlardan sonra, membranlardan **basit difüzyonla ve en kolay** geçebilen bileşiktir.
- Ayrıca **su, permeabilite katsayısı en yüksek** olan ve gliserol, üre, glukoz ve sodyuma göre daha kolay geçen bir maddedir (Şekil).



Çeşitli maddelerin permeabilite katsayıları

14. Aşağıdakilerden hangisi zardaki transmembran proteinlerinden biri <u>değildir</u>? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Epinefrin reseptörü
B) Glukokortikoit reseptörü
C) F1/F0 – ATPaz
D) Akuaporin
E) Na^{+2}-K^{+} ATPaz

Doğru cevap: B

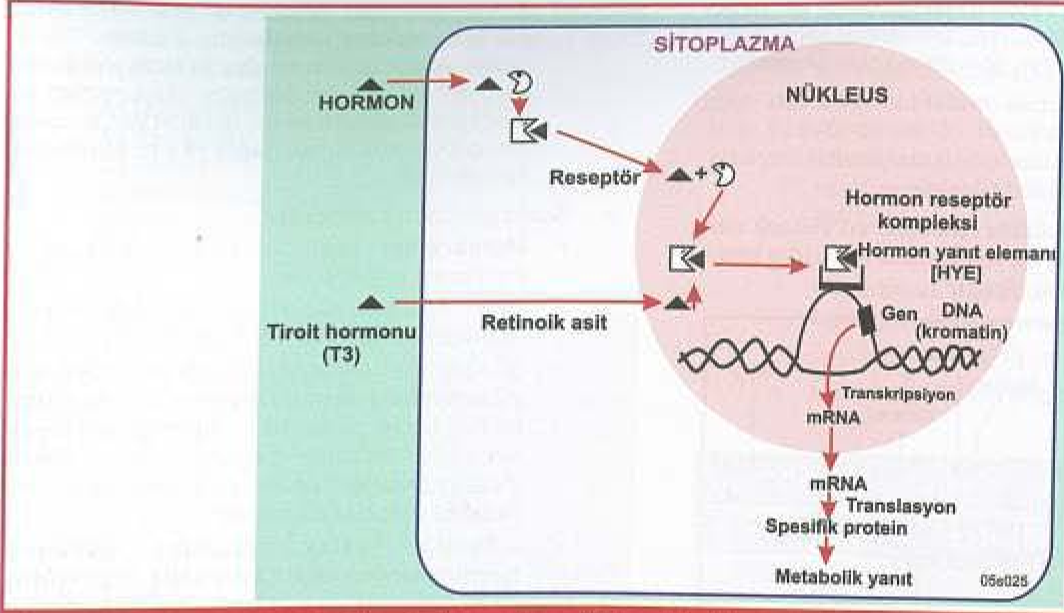
> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> Aşağıdaki proteinlerden hangisi sitozolde yer alır? (Nisan 2015 BENZERİ)
>
> A) Ca^{+2}-ATPaz
> B) Glukagon reseptörü
> C) Adrenalin reseptörü
> D) Akuaporin
> E) Glukokortikoit reseptörü
>
> *Doğru cevap: E*

Sorunun amacı, zardaki transmembran proteinlerinin bilinmesidir. Zor gibi görünen bir soru olmakla birlikte, işaretlenecek seçeneğe hücre içi reseptör sistemini kullanan bir hormon konulmuş olması soruyu kolaylaştırmaktadır.

- **Steroit hormon reseptörleri;**
  - ✓ Nükleer reseptör ailesinden olup, hedef hücrelerdeki **özgün sitozolik reseptörlerine** bağlanırlar (Şekil).
  - ✓ Fonksiyonlarını sağlayan değişik bölgeleri vardır. Amino terminalindeki A/B bölgeleri oldukça değişik uzunluklarda olup transkripsiyon elemanları ile etkileşimde rol aldıkları düşünülmektedir.
  - ✓ Reseptörün C bölgesi, reseptör dimerizasyonu ve **DNA'ya bağlanmadan sorumlu** olan iki **çinko parmak** içerir.
  - ✓ C bölgesindeki yapının **çinko parmaklar** şeklinde adlandırılmalarının nedeni, 10-15 amino asitten oluşan bir dizinin birleşerek adeta "parmak" şeklinde bir görünüm oluşturmaları ve içerdiği dört **sistein** amino asidinin yan zincirleri ile çinko atomunu bağlayabilmelerinden kaynaklanır.
- **Suda çözünen hormonlar;**
  - ✓ Membranlar yağlı bir ortam olduğundan membranı geçemezler.
  - ✓ Bu tip hormonlar hücre içinde etki gösterebilmek için **ikincil habercilere** ihtiyaç duyar.
  - ✓ Bu sistemde hormon veya nörotransmitter **hücre yüzeyindeki reseptörlerine** bağlandıktan sonra, hücre içi etkilerin oluşması için ikincil habercileri kullanılır. En yaygın bilinen ikincil mesajcı sistemler, **adenilat siklaz** ve **kalsiyum-inozitol trifosfat sistem**idir.
  - ✓ **Adenilat siklaz sistemini kullanan hormonlardan olan adrenalin (epinefrin)** in β adrenerjik reseptörlerine bağlanması durumunda **membran reseptörlerinin** uyarılması ile adenilat siklaz sistemi aktivitesi artar. Adenilat siklaz ATP'yi cAMP'ye (3'-5' AMP) çeviren membrana bağlı bir enzimdir. Epinefrin gibi bazı hormonlar ve nörotransmitterlerdir ve her biri tek tip membran reseptörüne bağlanır.
- **Akuaporinler;**
  - ✓ Plazma zarı suyun geçişi için bariyer görevi görür.
  - ✓ **Akuaporinler** suyun geçişini sağlayan özel **transmembran proteinleri**dir.
  - ✓ Memelilerde 13 tip olan bu kanallar **aynı zamanda gliserol, üre, arsenit** ve **bazı iyonların taşınmasına da yardımcı** olur.
  - ✓ Plazma membranını altı kez geçen akuaporinler içerdikleri özel amino asit dizileri aracılığıyla oluşturdukları kanaldan bir defada beş ila dokuz adet su molekülünün geçişine olanak sunarlar.
  - ✓ Saniyede 3x109 su molekülü taşıyabilen akuaporinler proton geçişine izin vermezler.
- **Na^{+}, K^{+}-ATPaz;**
  - ✓ P-tipi ATPaz'ların bir üyesi olup **transmembran** proteinlerine örnektir.
  - ✓ Bu enzim hücrelerin plazma membranında, böbrek ve kalbin istirahat durumundaki enerjisinin %25'ini harcar.
  - ✓ **Diğer P-tipi ATPaz'**lara örnek olarak; **H^{+}, K^{+}-ATPaz** (mide, parietal hücre), **Ca^{+2} -ATPaz** (sarkoplazmik retikulum ve endoplazmik retikulum), **Cu^{+2} -bağlayıcı ATPaz** (plazma membranı, bağırsaktan bakır absorbsiyon ve karaciğerden bakır atılımı) verilebilir.
  - ✓ Mitokondri iç membranında bulunan ve bir transmembran proteini olan **ATP sentaz** (= F_0F_1 ATPaz) bir **F tipi ATPaz,** olup H^{+} elektrokimyasal gradyantını kullanarak enerji üretir.

"Steroit hormonların hücre içindeki etki mekanizmaları" başlıklı şekile bakınız.

Hücre ve Organeller



Steroit hormonların hücre içindeki etki mekanizmaları

15. Nükleer proteinlerin çekirdek zarından geçişinde aşağıdakilerden hangisi görev alır? (Eylül-2014 Orijinal)

A) İmportin
B) Spektrin
C) Elastin
D) Ankirin
E) Miyozin

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **tRNA'nın nükleustan sitoplazmaya çıkışını sağlamak için çekirdek zarından geçişinde aşağıdakilerden hangisi görev alır?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Eksportin
> B) Spektrin
> C) İmportin
> D) Ankirin
> E) Miyozin
>
> *Doğru cevap: A*

Soruda, sitozolik poliribozomlarda sentezlenmiş olan nükleer proteinlerin sitoplazmadan çekirdek içinde yer alan nükleoplazmaya geçişinde görevli olan importinlerin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **İmportinler;**
  - ✓ Sitozolik poliribozomlarda sentezlenmiş olan **nükleer proteinler**, sitoplazmadan çekirdek içinde yer alan **nükleoplazma**ya yönlenirken **nükleer lokalizasyon sinyali (NLS)** (örn. Pro_2-Lys_3-Arg-Lys-Val) ve **importin**lere ihtiyaç duymaktadır.
  - ✓ **Nükleer proteinler** içerdikleri NLS sayesinde **importinler** ile birleşerek bir **kompleks oluştururlar**. Oluşan kompleks Ran-GDP ile etkileşir ve **nükleoplazmaya geçer**.
  - ✓ Nükleoplazmada Ran-GDP → Ran-GTP'ye döner ve bu değişiklik neticesinde serbestleşen nükleer protein, kompleks yapısından ayrılır.
  - ✓ Nükleer protein içeride bırakıldktan sonra geriye kalan importin Ran-GTP kompleksi tekrar sitozole çıkar. Sitozolde Ran-GTP bir GTPaz enzimi tarafından tekrar GDP'li hale geçince importin tekrar serbest hale geçer ve başka bir nükleer proteini taşımak üzere bekler.
- **Eksportinler;**
  - ✓ **Nükleustan transfer RNA, ribozomal subünitler** ve bazı **mRNA'lar gibi makromoleküllerin sitoplazmaya çıkışını sağlar.**
- **Eritrosit membran yapısında yer alan başlıca proteinler;**
  - ✓ **Spektrin, ankirin, anyon değiştirici protein, aktin, gliseraldehit -3-fosfat dehidrojenaz, tropomiyozin** ve **glikoforinler**dir.
  - ✓ Eritrosit hücre iskeleti, **spektrin** ve **ankirin** moleküllerinin oluşturduğu **bir ağ yapı**dır.
  - ✓ Bu ağ, **ankirin** ve **bant-4.1** gibi **periferal proteinler** aracılığıyla **hücre zarına tutunur**. Bunların mutasyonlarından kaynaklanan bağlanma kaybı, herediter eliptositoz, herediter sferositoz gibi hemolitik anemiye yol açan tabloların ortaya çıkmasına neden olur.
- **Elastin;**
  - ✓ Akciğerlerde, geniş damarların duvarlarında ve elastik ligamanlarda bulunan **elastin** başlıca **glisin, alanin** ve **valin** gibi küçük nonpolar amino asit kalıntılarından oluşur.
  - ✓ Elastin aynı zamanda prolin ve lizin açısındanda zengindir ancak **hidroksiprolin** ve **hidroksilizin açısından fakirdir**. Elastin çapraz bağlarla bağlanmış üç boyutlu bir ağ şeklindedir.
  - ✓ Çapraz bağlar **lizin** içerir. Örneğin, dört ayrı elastin zincirinden gelen dört ayrı lizil kalıntısı birleşerek **desmozin** bağını meydana getirir. Bu bağlar bağ dokusuna esnekliğini verir.

Hücre ve Organeller

- **Miyozin;**
  - ✓ Kas proteinleri arasında **miyozin**, aktin, tropomiyozin ve troponin bulunmaktadır.
  - ✓ Yapısında hafif ve ağır zincirlerin bulunduğu **miyozin** kas proteinlerinin **%60-70** kadarını oluşturur.
  - ✓ Tek bir polipeptitten meydana gelen **aktin** ise **%20-25** kadarını oluşturmaktadır.
  - ✓ Sentezlenen bazı proteinlerde **N-terminal uçta** 15- 30 amino asitlik bir **sinyal peptit** bulunur. Sinyal peptit proteinin hücre içerisinde kullanılacağı yere ulaşmasını sağlar.
  - ✓ **Sinyal tanıma partikül reseptörü** alfa ve beta subünitlerden oluşan ve **endoplazmik retikulum membranında yer alan** bir proteinidir.
- **Ankrin,** bant 3 ile bağlanarak zar iskeletinin lipit tabakaya tutunmasını sağlar.

16. Aşağıdakilerden hangisi biyolojik zarlardaki fonksiyonel lipitlerden biri <u>değildir</u>? (Eylül-2015 Orijinal)

A) Sfingomiyelin
B) Serbest kolesterol
C) Fosfogliseritler
D) Ester kolesterol
E) Glikosfingolipitler

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> I. Kolesterol esteri
> II. Sfingomiyelin
> III. Triaçilgliserol
> IV. Fosfogliseritler
> IV. Glikosfingolipitler
> V. Kolesterol
>
> **Aşağıdakilerden hangisi veya hangileri biyolojik membranlarda görevli lipitlerden <u>değildir</u>?** (Eylül 2015 Benzeri)
>
> A) I, III
> B) II, IV
> C) II, V
> D) IV, V
> E) IV, VI
>
> ***Doğru cevap: A***

Membran yapısı ve önemli özellikleri her zaman sorulma potansiyeline sahiptir. Soruda, hücre membranı ile ilgili çok temel bir bilgininin, yani membran yapısında bulunmayan lipitlerin bilinmesi istenmektedir.

- **Membranlar;**
  - ✓ **Lipit, karbonhidrat** ve **proteinlerden** meydana gelmektedir. Membran yapısı ikili fosfolipit tabaka ve bu tabakaların arasına dağılmış büyük globüler proteinlerden oluşmaktadır.
  - ✓ Pazma membranında, hücre dışına bakan yüzeyde glikoprotein ve glikolipit yapıda birçok dallanma noktası bulunurken, hücre içine bakan yüzeyde bunlar görülmez. Sonuç olarak, hücre içine bakan yüzeyle, hücre dışına bakan yüzey, birbirinden farklı olduğu için, membran molekülleri asimetrik yerleşimlidir. **Asimetri** ve **lipitten zengin olmaları** membranların en önemli özelliğidir.
  - ✓ Membranın % 40- 80 kadarını lipitler oluşturmaktadır. Bunun en önemli istisnası alışılmamış bir şekilde **proteinden zengin** (% 75) olan **mitokondri iç zarıdır.**
  - ✓ **Aksonları saran miyelin kılıfında** ise **lipit** oranı **% 80** civarındadır. Yani proteinden en zengin olan membran mitokondri iç zarı iken, lipitten en zengin membran ise miyelin kılıftır.
  - ✓ Önemli membran lipitleri arasında **fosfolipitler, glikosfingolipitler** ve **serbest kolesterol** bulunmaktadır.
  - ✓ **Kolesterol esterleri** ve **triaçilgliserol**ler plazma membran yapısında **yer almaz.** Bu lipitler hidrofobik yapıda olup daha çok **hücre içinde depo** edilir.
  - ✓ Membran fosfolipitleri arasında **en çok** bulunanı **fosfatidilkolin** diğer adı ile **lesitindir. Membranda** ayrıca **fosfatidik asit, fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin, fosfatidilgliserol, kardiyolipin** ve **fosfatidilinozitol gibi fosfogliseritler** yer almaktadır.
  - ✓ **Sfingozinden** sentezlenen **en basit sfingolipit seramittir.** Seramit yapısına fosfokolin eklenince **sfingomyelin** meydana gelir.
  - ✓ **Glukoserebrozit, galaktoserebrozit** ve **gangliyozitler,** sfingozinden türeyen diğer glikosfingolipitlerdir.

SUBSELLÜLER ORGANELLER VE GÖREVLERİ

1. Aşağıdaki hücre organeli - marker eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Nisan-1988, Nisan-2000)

A) Plazma zarı – Na^+,K^+- ATPaz
B) Mitokondri – Laktat dehidrojenaz
C) Mitokondri – Glutamat dehidrojenaz
D) Peroksizom - Katalaz
E) Lizozom - Asit fosfataz

Doğru cevap: B

TUS'da önemli bir soru başlığı, hücre organel veya membranlarına özel belirteç enzimlerdir. Soru bu kapsamda sorulmuştur.

- **Mitokondrinin** marker enzimi **glutamat dehidrojenaz**dır. **Laktat dehidrojenaz** (LDH) ise **sitozolün** belirteç enzimidir.

Hücre ve Organeller

Membranlar ve Bazı Organellere Özgü Belirteçler	
Organel veya Memran	**Belirteç**
Plazma membranı	5'-nükleotidaz, Adenilat siklaz, Na^{+}-K^{+} ATPaz
Golgi	Galaktozil transferaz, Sialil transferaz, Mannozidaz II
Mitokondri iç membranı	ATP sentaz, Süksinat dehidrojenaz
Endoplazmik retikulum membranı	Glukoz-6-fosfataz, Sitokrom b5 redüktaz
Mitokondri	Glutamat dehidrojenaz
Peroksizom	Katalaz
Lizozom	Asit fosfataz
Sitozol	Laktat dehidrojenaz (LDH)
Nükleus	DNA

2. Bir araştırmacı elde edilen hücre fraksiyonunun mitokondrisine plazma zarı karışıp karışmadığını anlamak istiyor. Bu sebeple aşağıdakilerden hangisine bakılır? (Eylül-1999)

A) Laktat dehidrojenaz
B) Na^{+},K^{+}- ATPaz
C) Glukoz-6-fosfataz
D) Asit fosfataz
E) Galaktozil transferaz

Doğru cevap: B

TUS'da önemli bir soru başlığı hücre organel veya membranlarına özel belirteç enzimlerdir. Soru bu kapsamda sorulmuştur.

- Hücre ve organeller saflaştırılırken belirteç enzimler kullanılmaktadır.
- Araştırmacı **mitokondriyi izole ederken**, hücre zarının karışıp karışmadığını anlamak için, **plazma zarının markerı** olan **Na^{+}, K^{+}- ATPaz'ı** kullanabilir.

"Membranlar ve bazı organellere özgü belirteçler" başlıklı tabloya bakınız.

3. Aşağıdakilerden hangisi mitokondride gerçekleşmez? (Nisan-1994, Nisan-2007)

A) ATP sentezi
B) DNA sentezi
C) Protein sentezi
D) Metabolit transportu
E) Makromoleküllerin düşük pH'da hidrolizi

Doğru cevap: E

TUS'da biyokimya için önemli bir soru başlığı çeşitli metabolik olayların gerçekleştiği hücre organellerinin bilinmesidir. Soru bu kapsamda sorulmuştur.

- **Mitokondrinin başlıca görevleri;**
  - ✓ ATP üretimi
  - ✓ Hücresel solunum
  - ✓ Sitrik asit (TCA) döngüsü
  - ✓ Porfirin metabolizmasının ilk ve son üç tepkimesi
  - ✓ Karaciğerde üre döngüsünün ilk iki basamağı ve yağ asitlerinin başlıca yıkımı olan β-oksidasyon.

Bazı Önemli Metabolik Aktiviteler ve Gerçekleştiği Hücre Organelleri	
Metabolik Yol	**Gerçekleştiği Hücre Organeli**
• Glikoliz, Glikojen sentezi • Pentoz fosfat yolu • De-novo yağ sentezi • Pürin sentezi	• Sitoplazma
• Krebs döngüsü • Elektron transport zinciri • Yağ asitlerinin β-oksidasyonu • Keton sentezi ve yıkımı	• Mitokondri
• Üre döngüsü • Porfirin sentezi • Pirimidin sentezi	• Mitokondri ve Sitoplazma
• Glikoprotein, Lipoprotein ve İlaç Metabolizması	• Endoplazmik retikulum
• Kolesterol sentezi • Glikojen yıkımı	• Endoplazmik retikulum ve Sitoplazma
• Glukoneogenez	• Mitokondri, • Endoplazmik retikulum ve Sitoplazma
• Çok uzun zincirli yağ asitlerinin yıkımı • Dallı zincirli yağ asitlerinin yıkımı • Safra asitlerinin konjugasyonu	• Peroksizom
• DNA replikasyonu • Transkripsiyon	• Nükleus
• Sentezlenmiş proteinlerin matürasyonu	• Golgi
• Protein, karbonhidrat, lipit ve nükleotitler gibi makromoleküllerin yıkımı	• Lizozom

- İnsan DNA'sının yaklaşık %1'i mitokondride bulunur ve **mitokondriyal DNA** olarak adlandırılmaktadır. Bir kısım mitokondri proteinlerinin sentezi için gerekli olan genetik bilgi mitokondri DNA'sında bulunur. Bu bilgi mitokondri mRNA'sına aktarılır ve mitokondrideki ribozomlarda **protein sentezi** gerçekleşir.

Hücre ve Organeller

- Mitokondri iç zarı en selektif membran olduğu için, **ADP/ATP nükleotit translokaz, karnitin mekiği, pirüvat vb** maddeleri taşıyan özel sistemler mevcuttur.
- **Lizozomlar**, protein, nükleik asit, polisakkarit ve lipit gibi kompleks moleküllerin asit pH'da yıkımını sağlar. Burada asit fosfataz, çeşitli proteinlerin yıkımında rol alan katepsinler, Deoksiribonükleaz, Ribonükleaz, hegzoaminidaz, asit maltaz ve diğer **hidrolitik** tepkimelerde kullanılan **enzimler** bulunmaktadır. **Klorokin** lizozomal enzimleri inaktive eder.

4. Aşağıdaki reaksiyonlardan hangisi olgun eritrositlerde gerçekleşir? (Eylül-2013 Orijinal)

A) Transkripsiyon
B) Oksidatif fosforilasyon
C) Ketogenez
D) Glikoliz
E) Trisiklik asit döngüsü

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> Aşağıdaki reaksiyonlardan mitokondride gerçekleşmez? (Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) Transkripsiyon
> B) Oksidatif fosforilasyon
> C) Ketogenez
> D) Glikoliz
> E) Sitrik asit döngüsü
>
> *Doğru cevap: D*

Sorunun amacı, olgun eritrositlerin mitokondri ile çekirdek içermediği ve olgun eritrositlerde tek enerji kaynağının glikoliz olduğunun bilinmesidir.

- **Olgun eritrositler mitokondri** ve **nükleus içermez**. Dolayısı ile buralarda gerçekleşen olaylar **olgun eritrositlerde gerçekleşemez.**
- Anaerobik glikoliz, glukoz molekülünün içerdiği enerjinin çok küçük bir kısmını sağlasa da, **olgun eritrositler** gibi **mitokondrisi olmayan** dokularda **tek enerji kaynağı**dır.
- **Eritrositler hariç tüm hücrelerde yüksek miktarlarda mitokondri** bulunur.
  - ✓ Hücredeki mitokondri sayısı ve mitokondrideki krista sayısı hücrenin metabolik işlevine paraleldir. Örneğin; tek bir karaciğer hücresinde 800 adete kadar mitokondri saptanmıştır.
  - ✓ Kısa yaşam süreleri vardır.
  - ✓ Kendi DNA, RNA ve ribozomu olan tek organel, mitokondridir. Dolayısı ile bölünerek kendini yenileyebilen tek organel mitokondridir.

"Bazı önemli metabolik aktiviteler ve gerçekleştiği hücre organeli" başlıklı tabloya bakınız.

5. Aşağıdaki hücre bölümlerinden hangisi çok uzun zincirli (22'den fazla sayıda karbon içeren) yağ asitlerinin oksidasyon yeridir? (Eylül-2015 Orijinal)

A) Sitozol
B) Mitokondri
C) Lizozom
D) Peroksizom
E) Düz endoplazmik retikulum

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki hücre bölümlerinden hangisi dallı zincirli yağ asitlerinin ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyon yeridir?** (Eylül 2015 BENZERİ)
>
> A) Peroksizom
> B) Lizozom
> C) Golgi aygıtı
> D) Mitokondri
> E) Nükleus
>
> *Doğru cevap: A*

Soruda, peroksizomun temel bazı görevleri sorgulanmaktadır.

- Oksijenin kullanıldığı oksidatif tepkimeler sonucunda açığa çıkan **hidrojen peroksit, katalaz** ile bu organelde yıkılır.

  D-amino asit oksidaz enzimi de **peroksizomda** bulunur.

Peroksizomun başlıca görevleri
- Safra asiti sentezinde kolesterol **yan zincirlerini uzaklaştırılması**
- **Safra asitlerinin** glisin veya taurinle birleşerek **konjugasyonu** (safra tuzlarına dönüşümü)
- **Plazmalojen sentezi**
- **Çok uzun zincirli yağ asitlerinin yıkımı**
- **Dallı zincirli yağ asitlerinin yıkımı**

"Bazı önemli metabolik aktiviteler ve gerçekleştiği hücre organeli" başlıklı tabloya bakınız.

6. Aşağıdakilerden hangisi golgi cisimciğinin işlevlerinden biri değildir? (Nisan-2007)

A) Protein glikozilasyonu
B) Karbonhidrat sentezi
C) Protein salgılanması
D) Lipit sentezi
E) Proteinlerin dağılımı ve modifikasyonu

Doğru cevap: D

Sorunun soruluş amacı, golgi cisimciğinin görevlerinin bilinmesi istenmektedir.

- **Golgi cisimciğinin görevleri;**
  - ✓ Proteinlerin glikozillenmesi, işlenmesi, sınıflandırılması
  - ✓ Glikoproteinlerin karbonhidrat birimlerinin sentez ve modifikasyonu
  - ✓ Glikozillenme ve sülfatlanma reaksiyonları gerçekleşir.

- ✓ Golgide, sadece hazır olan lipitlere, karbonhidrat ve protein birimleri eklenerek, lipitlerin sırası ile glikolipitler ve lipoproteinlere dönüşümü sağlanır.

- **Lipitlerin sentezi** golgide değil, **sitozol** ve **endoplazmik retikulumda** gerçekleşir. **Örneğin;**
  - ✓ Yağ asidi sentezi sitozolde
  - ✓ Triaçilgliserol sentezi endoplazmik retikulumda
  - ✓ Kolesterol sentezi ise hem sitozol hem de endoplazmik retikulumda gerçekleşmektedir.

"Bazı önemli metabolik aktiviteler ve gerçekleştiği hücre organeli" başlıklı tabloya bakınız.

7. Glikoprotein sentezinde glikozilasyon aşağıdakilerden hangisinde olur? (Nisan-2001)

A) Mitokondri iç zarı
B) Plazma zarı
C) Lizozomlar
D) Golgi cisimciği
E) Peroksizom

Doğru cevap: D

Soruda, hücre organellerinin görevlerinin bilinmesi istenmektedir.

- Glikoprotein sentezinde glikozilasyon endoplazmik retikulum ve golgi cisimciğinde gerçekleşir. Glikozilasyon postranslasyonel modifikasyona örnektir.
- Karbonhidratın ekleneceği protein endoplazmik retikulumda sentezlenmeye başlar. Spesifik **serin** veya **treonin** **gruplarına** UDP-N- asetil galaktozamin ile N- asetil galaktozamin eklenerek glikozillenir. Bu reaksiyonda **glikozil transferazlar** etkilidir ve spesifik bir sıra ile etkilidir. Şekerler endoplazmik retikulumdan golgiye hareket ederken eklenir.

8. Aşağıdakilerin hangisinde bir metabolik yol, gerçekleştiği hücre organeliyle birlikte verilmemiştir? (Aralık- 2010)

A) Kompleks makromoleküllerin yıkımı – Lizozom
B) DNA ve RNA sentezi – Çekirdek
C) Heksoz monofosfat yolu – Peroksizom
D) Yağ asitlerinin oksidasyonu – Mitokondri
E) Glikoliz ve yağ asitleri sentezi – Sitoplazma

Doğru cevap: C

Biyokimyada önemli bir soru başlığı çeşitli metabolik olayların gerçekleştiği hücre organellerinin bilinmesidir. Soru bu kapsamda sorulmuştur.

- **Heksoz monofosfat yolu,** diğer adı ile pentoz fosfat yolu **sitozolde** gerçekleşir.
- Diğer organeller ve görevleri hepsi doğru şekilde verilmiştir.

"Bazı önemli metabolik aktiviteler ve gerçekleştiği hücre organeli" başlıklı tabloya bakınız.

9. Aşağıdakilerden hangisinin peptit bağlarının oluşumunda ribozomlar görev <u>yapmaz</u>? (Eylül-2000)

A) Glutatyon
B) Renin
C) İnsülin
D) Anjiotensin II
E) Antidüretik hormon (ADH)

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, ribozomal aktivite ile sentezlenmeyen amino asit türevi bileşiklerin (Tablo) bilinmesi istenmektedir.

- Anti-diüretik hormon, insülin, anjiotensin II ve renin gibi **peptit hormonlar**, membrana bağlı **ribozomlarda** sentezlenmektedir.
- **Glutatyon** ise amino asit türevi bir bileşik olup, **glutamat, sistein** ve **glisinden** meydana gelen bir tripeptittir.
- **Glutatyon, gama- glutamil döngüsü** sırasında ve **sitozolde** sentezlenmektedir (Şekil).

"Gama-glutamil döngüsü" başlıklı şekile bakınız.

"Amino asitlerden sentezlenen önemli bileşikler" başlıklı tabloya bakınız.

10. Aşağıdaki enzimlerden hangisi ksenobiyotiklerin metabolizmasında rol oynar? (Nisan-2015 Orijinal)

A) Sitokrom P450
B) Ksantin oksidaz
C) Sitokrom oksidaz
D) Miyeloperoksidaz
E) NADPH oksidaz

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Yabancı bileşiklerin (ksenobiyotiklerin) metabolizmasında görev alan sitokrom P450 enzim sistemi hücrenin hangi bölgesinde bulunur? (Eylül-1999, Nisan-2005, Nisan 2015 BENZERİ)

A) Mitokondri dış zarında
B) Lizozomlarda
C) Çekirdek zarında
D) Sitoplazmada
E) Düz endoplazmik retikulum zarında

Doğru cevap: E

Soruda, ksenobiyotik metabolizmasının düz endoplazmik retikulumda gerçekleştiğinin bilinmesi istenmektedir.

- Ökaryotik hücrelerde **granülsüz (düz) endoplazmik retikulumda** bulunan **sitokrom P450 monooksijenaz** enzim kompleksinde;
  - ✓ **Ksenobiyotiklerin, yağda çözünen ilaçların detoksifikasyonu**
  - ✓ **Steroit hormon sentezi gerçekleşmektedir.**
- Karaciğer **sitokrom P450 monooksijenaz** enzim sistemi için **NADPH** varlığı kritiktir.

Sitozol
Glutatyon sentetaz
ADP +Pi
Amino asit
Glutatyon (gama glutamil- sisteinil- glisin)
Glisin
ATP
dipeptidaz
Sisteinil-glisin
Sistein
γ-Glutamil-transpeptidaz
γ-Glutamil-sisteinil
γ-Glutamil-amino asit
γ-Glutamil-siklotransferaz
γ-Glutamil-sisteinil sentetaz
ADP +Pi
5-oksoprolin
Glutamat
ATP
5-oksoprolinaz
Plazma membranı
ATP
ADP +Pi
05s1088

Gama-glutamil döngüsü

Amino Asitlerden Sentezlenen Önemli Bileşikler

Madde	Prekürsörü	Görevi
Katekolaminler	Tirozin	Nörotransmitter, hormon
Melanin	Tirozin	Pigment
Tiroksin	Tirozin	Hormon
GABA	Glutamat	İnhibitör nörotransmitter
Melatonin	Triptofan	Hormon
Seratonin	Triptofan	Vazokonstriktör
NAD	Triptofan	Koenzim
Histamin	Histidin	Vazodilatatör
Glutatyon GSH	Glutamat + Sistein + Glisin	Antioksidan
Kreatin-fosfat	Glisin + Arjinin + SAM + ATP	Kaslarda ATP deposu
Spermidin-Spermin	Ornitin + SAM	Membran, nükleik asit vb. poliamin
Putressin	Ornitinden dekarboksilasyonla	Putressin, spermin ve spermidin poliaminler olup hücre proliferasyon göstergeleridir
Karnozin-anserin	Histidin + Alanin = Karnozin Karnozin + SAM = Anserin	Kaslarda?, karnozin koku alma
Porfirin	Süksinil-KoA + Glisin	Hem yapısında
Homokarnozin	Histidin + GABA	Beyinde nörotransmiter
Pürin bazları	Glisin + Glutamin + Aspartat+ THF+ CO_2	Nükleotit yapısında
Pirimidin bazları	Glutamin + Aspartat	Nükleotit yapısında
Karnitin	Metiyonin + Lizin	Yağ asitlerini sitozolden mitokondriye taşınması

NOT: Bu tabloda yer alan amino asit türevi bileşikler RİBOZOMDA SENTEZLENMEZ !

- Bu enzim sistemi steroitler, alkoller ve bazı ilaçlar gibi **aromatik** ve **alifatik bileşiklerin** suda çözünebilir alkol formlarına dönüştürür.
- Böylece yağda eriyen ve suda çözünmeyen bir madde, suda çözünebilir hale getirilerek, böbrek yoluyla kolaylıkla atılması ve vücudun **detoksifiye** edilmesi sağlanır. Bu sistemle metabolize olan ilaçlar arasında fenobarbital, aminopirin, morfin ve benzfetamin gibi maddeler yer alır.

"Bazı önemli metabolik aktiviteler ve gerçekleştiği hücre organeli" başlıklı tabloya bakınız.

11. Vücutta yabancı ya da atık bileşiklerin detoksifikasyonunda, aşağıdakilerden hangisi konjugasyon amacıyla kullanılmaz? (Nisan-2009)

A) Glukuronik asit
B) Sülfat
C) Glutatyon
D) Asetil-KoA
E) Fosfat

Doğru cevap: E

Sorunun soruluş amacı, detoksifikasyonda kullanılan konjugasyon çeşitlerini karşılaştırmaktır. Vücutta, fosfatlanarak sağlanan, herhangi bir detoksifikasyon mekanizması yoktur.

- **Detoksifikasyonda** kullanılan başlıca **beş mekanizma;**
  - ✓ Glukronidasyon, sülfatlanma, glutatyonla konjugasyon, metillenme ve asetillenmedir.
- **Glukuronidasyon; glukuronik asit**, polar ve suda çözünebilen bir molekül olup hidroksil, karboksilik, amino ve tiol gruplarına kolayca eklenebilir. Glukuronil vericisi UDP-glukuronik asit olup hem **endoplazmik retikulum** hem **sitozolde** bulunan çeşitli glukuronil transferazlar enzimleri ile suda çözünmeyen bir madde ile konjuge edilerek vücuttan atılmasını sağlar.
- **Sülfatlama;** bir hidroksil grubuna sülfat eklenmesi, yabancı maddelerin **konjugasyonunda** izlenen önemli bir yoldur. Bu reaksiyon, **sitozolik** bir sülfotransferaz enzimi tarafından katalizlenmektedir.
- **Glutatyon ile konjugasyon;** glutatyon, birçok memeli dokusunda (özellikle karaciğerde) bulunan ve üç amino asitten meydana gelen bir tri-peptid'tir. **Detoksifikasyonda**, özellikle reaktif ara ürünlerin uzaklaştırılmasında önemli bir fonksiyona sahiptir.
- **Metilasyon;** moleküllerdeki hidroksil, amino ve tiol grupları metil transferaz enzimlerinden biri tarafından metillenebilirler.
- **Asetillenme;** asetil-KoA'nın yapısında asetil grubu dışında, pantotenik asit, merkapto etanolamin (= tiyoetanolamin- SH), adenin ve riboz fosfat bulunur. Bu maddeler sayesinde **detoksifikasyona** katılır.

Detoksifikasyonda Rol Oynayan Bileşikler ve Mekanizmalar

Bileşik Adı	Mekanizma
Asetil-KoA	Asetillenme
Fosfoadenozil fosfosülfat (PAPS)	Sülfatlanma
Glukuronik asit	Glukronidasyon
Metiyonin	Metillenme
Glutatyon	Glutatyonla konjugasyon
Glisin	Glisinle konjugasyon

12. Karbonmonoksit, ilaç ya da diğer yabancı bileşiklerin metabolizmasını hangi basamakta inhibe eder? (Aralık- 2010)

A) Bağırsaklardan emilim
B) Konjugasyon
C) Safraya atılımı
D) Karaciğere taşınım
E) Hidroksilasyon

Doğru cevap: E

Biyokimya kitaplarında pek anlatılmayan ve derslerde de vurgulamadığımız bir bilgi sorgulanmıştır. Soru bu haliyle daha ziyade bir farmakoloji sorusunu anımsatmaktadır. Bu nedenle, eğer salt bir biyokimya sorusu olarak ele alınırsa, zor bir sorudur. Farmakoloji bilgisine dayanarak çözülebilecek bir sorudur.

- Yağda eriyen ilaçlar veya yabancı bileşikler, vücutta **Faz I** ve **Faz II** gibi tepkimelerle metabolize edilir;
  - ✓ **Faz I reaksiyonda**, ilaçlar ilk önce sitokrom P450 enzim sistemi tarafından hidroksilasyona uğratılır. Daha sonra hidroksillenen ilaç, Faz II reaksiyonda konjugasyon ile vücuttan uzaklaştırılır. Detoksifikasyonda rol oynayan başlıca **konjugasyon mekanizmaları;** glukronidasyon, sülfatlanma, glutatyonla konjugasyon, glisinle konjugasyon, metillenme ve asetillenmedir.
  - ✓ **Faz I reaksiyonda** görev alan **mikrozomal sitokrom P450 enzim sistemine** bu ismin verilmesinin nedeni, spektrofotmotrede 450 nm dalga boyunda karbonmonoksite maruz kaldığında belirgin bir pik oluşmasıdır. Sonuçta **karbonmonoksit**, karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemini inhibe ederek, ilaç ve diğer yabancı bileşiklerin **hidroksilasyonunu** inhibe etmektedir.

13. Aşağıdakilerden hangisi, ksenobiyotik metabolizmasında faz I reaksiyonudur? (Nisan-2012)

A) Glukuronidasyon
B) Asetilasyon
C) Hidroksilasyon
D) Sülfatasyon
E) Metilasyon

Doğru cevap: C

Hücre ve Organeller

Sorunun amacı, hücrenin önemli bölümlerinden olan düz endoplazmik retikulum ve burada görev yapan sit p450 monooksijenaz enzim sisteminin bilinmesidir.

- Ökaryotik hücrelerde **granülsüz (düz) endoplazmik retikulumda** bulunan **sitokrom p450 monooksijenaz** enzim kompleksinde ksenobiyotiklerin, yağda çözünen ilaçların detoksifikasyonu gerçekleşmektedir.
- Yağda eriyen ilaçlar veya yabancı bileşiklerin bir çoğu, vücutta **Faz I** ve **Faz II** gibi tepkimlerle metabolize edilir. **Faz I reaksiyonda**, ilaçlar ilk önce **sitokrom P450 enzim sistemi** tarafından **hidroksilasyona** uğratılır.
- Daha sonra, **Faz II reaksiyonda konjugasyon** ile vücuttan uzaklaştırılır.

"Detoksifikasyonda rol oynayan bileşikler ve mekanizmalar" başlıklı tabloya bakınız.

14. Aşağıdaki proteinlerden hangisi granüllü endoplazmik retikulum üzerindeki ribozomlarda sentezlenmez?(Eylül- 2001)

A) Kollajen
B) Pıhtılaşma proteinleri
C) Laktat dehidrojenaz
D) Serum albumini
E) İmmunglobulinler

Doğru cevap: C

Soruda, granüllü endoplazmik retikulum ve serbest ribozomlarda sentezlenen proteinlerin bilinmesi istenmektedir.

- Serbest ribozomlarda sentez edilen proteinler ile membrana bağlı ribozomlarda sentezlenen proteinler arasında önemli bazı farklar bulunmaktadır.
- **Granüllü endoplazmik retikulum (GER)** (membrana bağlı ribozomlar) üzerindeki **ribozomlar;**
  - ✓ Hücre dışına gönderilecek proteinleri ve membran proteinlerinin sentezini yapar.
- **Serbest ribozomlar;**
  - ✓ Hücre içinde kalacak proteinlerin sentezinden sorumludur.

GER'da yani membrana bağlı ribozomlarda;

- ✓ Kollajen gibi hücre dışı proteinler
- ✓ İmmünglobülin, albümin, peptit hormonlar gibi plazma proteinleri
- ✓ Na^+,K^+-ATPaz, 5'-nükleotidaz vb gibi membran proteinleri
- ✓ Lizozomal enzimler sentezlenmektedir.

Serbest ribozomlarda;

- ✓ Laktat dehidrojenaz ve Alanin amino transferaz (ALT) gibi sitozolik enzimler
- ✓ Nükleer proteinler
- ✓ Peroksizomal proteinler
- ✓ Mitokondriyal proteinler sentezlenmektedir.

- **Laktat dehidrojenaz,** sitozolik bir enzim olduğundan **serbest ribozomlarda** sentezlenir.

15. Ubikutinin temel görevi aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2000, Nisan-2004)

A) Steroit hormon reseptörü
B) Kahverengi yağ dokusu mitokondrisi ısı regülasyon proteini
C) Isı şok proteini
D) Hücre membranı kan grubu antijeni taşınması
E) Proteinlerin yıkılmasında işaretleyici olarak görev yapar.

Doğru cevap: E

Sorunun soruluş amacı, proteinlerin yıkımında görevli bir protein olan ubikutine ait temel bazı özelliklerin bilinmesidir.

- Bir proteinin yarı ömrü dakikalar ile günler arasında değişmektedir. Ökaryotik hücrelerde intrasellüler **proteinler iki temel yolla** yıkılırlar.
  - ✓ Ekstrasellüler, membranda bulunan ve uzun ömürlü intrasellüler proteinler lizozomda, lizozomal proteazlarla **ATP'ye bağımlı olmayan** olaylarla yıkılırlar.
  - ✓ Ancak anormal ve kısa ömürlü proteinlerin yıkımı sitozolde ve **ATP'ye bağımlı** bir şekilde meydana gelir. Bu olayda ısıya dayanıklı ve 76 amino asitten oluşan küçük bir protein olan **ubikutin** rol almaktadır.
- **Ubikutin,** proteinlerin **işaretlenerek yıkılmasını** sağlayan bir moleküldür.

Protein yıkımını hızlandıran faktörler;

1. **Ubikutin:** Protein yapısındaki lizin amino asitinin amino grubu ile reaksiyona girer. Böylece o protein işaretlenir ve proteazlar tarafından tanınıp sindirilir.
2. **Karışık fonksiyonlu oksidazlar:** Protein yapısındaki lizin amino asitlerinin amino grubunu oksitler.
3. **PEST** (Prolin, glutamat, serin, treonin) **dizisi:** Bu bölge proteolitik enzimler tarafından tanınan özel bir tanıma bölgesidir. Bu dizeyi içeren proteinler içermeyenlere kıyasla daha çabuk yıkılırlar.
4. **N-terminal amino asit:** Fenilalanin, lösin, lizin, aspartat, arjinin'den birisi ise o protein kısa ömürlüdür.
5. **Sialik asitin plazma proteinlerinin yapısından kopması:** Sialik asit plazmada bulunan birçok glikoproteinin önemli bir yapı taşı olan ve N-asetil nöraminik asit ile aynı aileden gelen dokuz karbonlu bir şekerdir. Bu şeker birimi, plazma proteinlerinin yapısından ayrıldığında proteinlerin yarı ömrü dolar ve karaciğere alınıp yıkılırlar.

16. Sentezlenmiş proteinlerin doğru katlanmasına yardımcı olan molekül aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan- 2010)

A) Kolesterol
B) Şaperon
C) Porin
D) Laminin
E) Glikozaminoglikan

Doğru cevap: B

Soruda, yeni sentezlenmiş proteinlerin sekonder ve tersiyer yapıya dönüşmesinde hangi molekülün görev aldığı bilgisi sorgulanmaktadır.

- **Protein** salgılanmasının ilk aşamasında **granüllü endoplazmik retikulum (GER)** görev almaktadır. Lizozomlara veya plazma membranına salgılanacak olan proteinler membrana bağlı ribozomlarda yapılmakta ve GER'a aktarılmaktadır. **Proteinlerin tersiyer yapıları GER'da gerçekleşmektedir.**
- GER'da bulunan ve **şaperon** adı verilen proteinler, **salgılanacak proteinlerin uygun şeklide katlanmalarını ve düzenlenmelerini** sağlamaktadır. Isı değişikliklerine veya çevre koşullarının değişmesine bağlı olarak hücrede **ısı- şok proteinleri (hsp)** adı verilen şaperonlar görülmektedir.
- GER'da **immunoglobin ağır zincir bağlayıcı protein, kalneksin, kalretikülin ve peptidil prolil cis-trans izomeraz gibi şaperonlar** bulunmaktadır.

17. Sağlıklı kişilerde ve normal koşullarda, aşağıdaki vücut sıvılarından hangisinin hacmi <u>en fazladır</u>? (Nisan- 2006)

A) Plazma
B) İdrar
C) Gastrointestinal salgılar
D) Hücreler arası sıvı
E) Hücre içi sıvı

Doğru cevap: E

Soruda, vücut sıvıları ile ilgili çok temel bir bilginin bilinmesi istenmektedir.

- Vücudumuzun yaklaşık **% 60-70'i su** olup, **2/3'ü hücre içinde** bulunurken, **1/3'ü hücre dışı sıvı** olmak üzere başlıca iki bölgeye dağılmıştır.

18. İntrasellüler sıvıda aşağıdakilerden hangisinin konsantrasyonu <u>en düşüktür</u>? (Eylül-2004)

A) Potasyum
B) Kalsiyum
C) Fosfat
D) Sodyum
E) Magnezyum

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, hücre içi ve hücre dışı sıvıya ait çok temel bazı bilgilerin bilinmesidir.

- Alttaki tablo incelendiğinde, hücre içi sıvı ile hücre dışı sıvı arasında, içerik açısından önemli bazı farklar vardır.
  - ✓ **Hücre dışı** sıvıda **en çok** bulunan **ilk üç** madde sırası ile **Sodyum> Klor> Bikarbonat** bulunur.
  - ✓ Hücre dışında **en az** bulunan element **magnezyum**dur.
  - ✓ **Hücre içinde** bulunan **ilk üç** madde ise sırası ile **Potasyum > Fosfat > Magnezyum**dur.
  - ✓ Hücre içinde **en az** bulunan element **kalsiyum**dur.

Hücre dışı ile içinde bulunan başlıca moleküllerin kıyaslanması

Madde	Hücre dışı	Hücre içi
Sodyum	**140 mmol/L**	10 mmol/L
Potasyum	4 mmol/L	**140 mmol/L**
Kalsiyum (serbest)	2,5 mmol/L	0,1 µmol/L
Magnezyum	1,5 mmol/L	30 mmol/L
Klorür	**100 mmol/L**	4 mmol/L
Bikarbonat	**27 mmol/L**	10 mmol/L
Fosfat	2 mmol/L	**60 mmol/L**
Glukoz	5,5 mmol/L	0-1 mmol/L
Protein	2 g/dl	16 g/dl

19. Aşağıdakilerden hangisinin hücre içindeki derişimi, hücreler arası sıvıdaki derişiminden daha <u>düşüktür</u>? (Eylül- 2007)

A) Potasyum
B) Magnezyum
C) Fosfat
D) Protein
E) Glukoz

Doğru cevap: E

Soruda, vücut sıvıları ile ilgili çok temel bir bilgi sorgulanmakla birlikte aynı zamanda hücre içine giren glukozun hızla tüketildiğinin de bilinmesi istenmektedir.

- **Hücre içine**, glukoz taşıyıcı proteinlerle (GLUT) **alınan glukoz**, hücre içerisinde hiçbir zaman glukoz olarak kalamaz.
  - ✓ Glukoz, ya hızla metabolize edilerek, **glikoliz** yolu **ile enerji** ihtiyacı için kullanılır veya
  - ✓ fazlaysa **glikojen** şeklinde depolanır.
  - ✓ Ayrıca, glukoz -6-fosfat, **heksoz monofosfat yoluna** gidebilir.
  - ✓ Yine, glikoliz sırasında oluşan bir ara ürün olan dihidroksiaseton fosfat, yağ dokusunda önce gliserol fosfat, oradan da üç adet serbest yağ asidi eklenerek **trigliserit** moleküllerine dönüşür ve **depolanır**.
- Bu nedenle **glukoz hücre içinde** sürekli tüketildiği için, **hücreler arası sıvıya göre daha az** oranda bulunmaktadır.

20. Aşağıdakilerden hangisinin hücre içi sıvıdaki konsantrasyonu, hücre dışı sıvıdaki konsantrasyonundan daha <u>düşüktür</u>? (Nisan- 2012)

A) Potasyum
B) Magnezyum
C) Bikarbonat
D) Protein
E) Fosfat

Doğru cevap: C

Sorunun soruluş amacı, hücre içi ve dışı sıvılar içindeki maddelerin yoğunluğunun bilinmesidir.

Hücre ve Organeller

- **18. sorudaki tablo** incelenecek olursa;
  - ✓ **Hücre dışı** sıvıda **en çok** bulunan ilk üç madde sırası ile sodyum> klorür> bikarbonat
  - ✓ Hücre dışında **en az** bulunan element; magnezyumdur.
  - ✓ **Hücre içinde en çok** bulunan ilk üç madde sırası ile potasyum> fosfat> magnezyum
  - ✓ Hücre içinde en az bulunan element; kalsiyumdur.
  - ✓ **Hücre içinde**, hücre dışına göre **daha düşük** olanlar; sodyum, klorür, bikarbonat, glukoz ve kalsiyum
  - ✓ **Hücre dışında,** hücre içine göre **daha düşük** olanlar; potasyum, fosfat, magnezyum ve proteinlerdir.
- Sonuç olarak **bikarbonat hücre içinde** hücre dışına göre **daha az** bulunmaktadır.

21. Aşağıdaki katyon ve anyonlardan hangi ikisi plazmada en yüksek değerdedir? (Eylül-1992)

A) Magnezyum - Klor
B) Potasyum - Klor
C) Sodyum - Klor
D) Sodyum - Potasyum
E) Potasyum - Sodyum

Doğru cevap: C

Sorunun soruluş amacı, vücut sıvıları ile ilgili çok temel bir bilginin bilinmesi istenmektedir. Bakınız: 18. sorudaki tablo.

22. Plazmadaki HCO_3^-, Cl^-, Ca^{++}, Na^+ iyonları aşağıdakilerden hangisinde derişimi yüksek olandan düşük olana doğru sıralanmıştır? (Nisan-2005)

A) Cl^-, Na^+, HCO_3^-, Ca^{++}
B) Cl^-, Na^+, Ca^{++}, HCO_3
C) Na^+, HCO_3^-, Cl^-, Ca^{++}
D) Na^+, Cl^-, Ca^{++}, HCO_3^-
E) Na^+, Cl^-, HCO_3^-, Ca^{++}

Doğru cevap: E

Soruda, plazmada bulunan iyon derişimi sorgulanmaktadır. Bu tarz sorular TUS'da biyokimya açısından her zaman soru potansiyeline sahiptir.

- **18. sorudaki tablo** incelendiğinde **hücre dışı sıvıda en çok bulunan ilk üç madde** sırası ile **Sodyum > Klor > Bikarbonat**tır. Buna göre doğru sıra **Na^+**, **Cl^-**, **HCO_3^-**, **Ca^{++}** şeklinde olacaktır.

23. Aşağıdakilerden hangisinin plazmadaki değeriyle serumdaki değeri arasında fark yoktur? (Eylül-2007)

A) Glukoz
B) Potasyum
C) Kolesterol
D) Total protein
E) Laktat dehidrojenaz

Doğru cevap: C

Bu soruda, normal şartlarda bilinmesi çok da gerekli olmayan çok ayrıntı içeren bir bilgi sorulmuştur.

- Sadece **bilirubin, kreatinin ve kolesterolün plazma** ve **serum değerleri** arasında fark yoktur.
- Diğer şıklarda yer alan **glukoz** ve **potasyum serumda** plazmaya göre **daha yüksek** oranda iken, **laktat dehidrojenaz** ve **total protein** ise **plazmada** daha **yüksektir** (Tablo).

Plazma ve Serum Konsantrasyonu Arasında Farklılık Gösteren Testler

Plazmada daha yüksek olanlar	Plazma ve serumda eşit olanlar	Serumda daha yüksek olanlar
Kalsiyum	Bilirubin	Albümin
Klorür	Kolesterol	Alkalen fosfataz
LDH	Kreatinin	Glukoz
Total Protein		Sodyum
		Potasyum
		Fosfat
		Ürik asit
		Üre

24. Saf suda 2 litre serum fizyolojik hazırlamak için kaç gram sodyum klorür gereklidir? (Eylül-2004)

A) 0,9
B) 1,8
C) 4,5
D) 9,0
E) 18,0

Doğru cevap: E

Soruda, serum fizyolojiğin % 0,9'luk sodyum klorür (NaCl) çözeltisi olduğunu bilinmesi istenmektedir.

- **Serum fizyolojik** % 0,9'luk sodyum klorür (NaCl) çözeltisidir. Buna göre bin mililitrede 9 gr NaCl varsa 2 lt (iki bin ml) çözelti hazırlamak için 18.0 gr NaCl kullanılmalıdır.

25. Hemolizli bir serum örneğinde aşağıdaki testlerin hangisinde yüksek değerler elde edilir? (Mayıs-2011)

A) Asit fosfataz
B) Alkalen fosfataz
C) γ-glutamil transferaz
D) Laktat dehidrojenaz
E) 5'-nükleotidaz

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, hücre içinde yani sitozolde hangi parametrelerin kana göre daha fazla miktarda bulunduğunun ve hemoliz durumlarında hangilerinin kanda artacağının bilinmesidir.

- **Hastadan kan alırken**, kanın hemolize olmaması için azami gayret gereklidir. **Hemoliz olursa** sitozolde bol miktarda bulunan **potasyum, fosfat, magnezyum, LDH, AST, ALT** ve **aldolaz** gibi parametreler yüksek çıkar.
- ***Laktat dehidrojenaz*** sitozolün marker enzimidir ve eritrosit yıkımında kana geçtiği için serumda yüksek değerler elde edilir.

26. Aşağıdakilerden hangisi ozmotik etkisi bakımından vücutta önemli bir elementtir? (Mayıs-2011)

A) Demir
B) Bakır
C) Klor
D) Çinko
E) Kalsiyum

Doğru cevap: C

Soruda, ozmotik basınca etki eden faktörlerin bilinmesi istenmektedir.

- **Bir kg suda çözünmüş partikül sayısına ozmolalite; bir litre suda** çözünmüş partikül sayısına ise **ozmolarite** denir.
  - ✓ **Ozmolarite hücre içi, hücreler arası sıvı** ve **plazma** gibi yerlerde **sıvı hacminin sabit kalmasını sağlar.**
  - ✓ Ozmolaritenin sağlanmasında hücre içinde potasyum ve fosfat rol oynarken; hücreler arası sıvıda sodyum ve klorür önemlidir.
  - ✓ **Plazmada** ise **sodyum, klorür, üre** ve **glukoz** önem kazanır. Pratikte hesap şu şekilde yapılır:
  - ✓ Plasma ozmolalitesi = 2 x [Na^+ meq/L] + [Glukoz mg/dl] /18 + [BUN mg/dl] /2.8
  - ✓ Plazma ozmolalitesi 285 $\pm$ 10 mosm/kg olup antidiüretik hormon, renin – anjiotensin sistemi, atriyal natriüretik peptit ve böbrekler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir.
  - ✓ **Plazma ozmolalitesi** elektrolit dengesi ve hidrasyonun değerlendirilmesinde kullanılır.
- **Ozmolaliteyi arttıran bazı önemli nedenler;**
  - ✓ Dehidratasyon
  - ✓ Hiperosmolar nonketotik diabetik koma
  - ✓ Diabetik ketoasidoz
  - ✓ Hipernatremik etanol zehirlenmesi
  - ✓ Diabetes inspitus
  - ✓ Hiperkalsemi
  - ✓ Serebral lezyonlar
- **Ozmolaliteyi azaltan bazı önemli nedenler;**
  - ✓ Adrenokortikal yetmezlik
  - ✓ Panhipopitüitarizm
  - ✓ Aşırı sıvı alımı

27. Aşağıdakilerden hangisinde metabolik asidozda görülen birincil değişiklik ve bu durumda oluşan kompansasyon birlikte verilmiştir? (Eylül-2012)

	Birincil değişiklik	Kompansasyon
A)	$cHOC_3^-$ azalması	pCO_2 artması
B)	$cHOC_3^-$ artması	pCO_2 artması
C)	pCO_2 artması	$cHOC_3^-$ artması
D)	pCO_2 azalması	$cHOC_3^-$ artması
E)	$cHOC_3^-$ azalmasıp	CO_2 azalması

Doğru cevap: E

Soruda, bir asit-baz bozukluğu olan metabolik asidozda birincil değişikliğin ne olduğu ve bu durumda kompansasyon mekanizmasının hangisi olduğu bilgisi sorgulanmaktadır. Bu konu, pediyatri, fizyoloji ve cerrahide ayrıntılı olarak anlatılmakta ve tıbbın temel konularından birisi konumundadır.

- **Metabolik asidoz** bir asit-baz bozukluğu olup **kan bikarbonat konsantrasyonundaki bir düşüş dahil** vücuttaki tam- ponların tükenmesi ile karakterizedir. Bu durumu **kompanse etmek için hasta hiperventilasyona girerek pCO_2'in azaltılmasına** çalışılır.
- **Metabolik asidoza neden olan faktörler** arasında; böbrekler yoluyla H^+ iyonlarının atılamaması (renal tübüler asidoz), gastrointestinol yoldan bikarbonat kayıpları (diyare), diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz, üremik asidoz gibi H^+ iyonlarının vücutta birikimine neden olan hastalıklar bulunur.

Hücre ve Organeller İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Kolesterol içeriği açısından en zengin membran hangisidir...** Plazma membranı
2. **Permeabilite katsayısı en düşük olan ve membranlardan en zor geçen madde hangisidir...** Sodyum
3. **Ter testinde hangisi bakılmaz...** % 90 cevap potasyum olacak, değilse kalsiyum. (Çünkü ter testinde dört parametre bakılır; klorür, sodyum, iletkenlik ve osmolalite)
4. **Eritrosit zarındaki, GPİ (glikozile fosfatidil inozitol) kancaları veya bunları sentezleyen PİG-A geninde (fosfatidil inozitol glikan A geni) mutasyon nedeni ile oluşan hastalık hangisidir...** Paroksismal Nokturnal Hemoglobinüri
5. **Aşağıdaki ilaçlardan hangisi lizozomal enzimleri inaktif hale çevirir...** Klorokin
6. **Sadece mitokondride bulunan ve mitokondri iç zarında en fazla yer alan fosfolipit hangisidir...** Kardiyolipin
7. **Hücre ve organeller saflaştırılırken çöktürülemeyen tek yapı hangisidir...** Sitozol
8. **Aşağıdakilerden hangisi peroksizomun görevlerinden biri değildir...** Böyle bir soru bugüne kadar TUS'da hiç sorulmadı. Hidrojen peroksitin katalaz ile yıkımı, plazmalojenlerin sentezi, safra asitlerinin glisin veya taurinle birleşerek safra tuzlarına dönüşümü, çok uzun zincirli yağ asitlerinin yıkımı ve Fitanik asitin yıkımı, peroksizomun bilinmesi gereken en önemli görevleridir.
9. **Hücre dışında en az bulunan element hangisidir...** Magnezyum
10. **Hücre içinde en çok bulunan ilk üç madde sırası ile hangileridir...** Potasyum> Fosfat> Magnezyum
11. **Hücre dışı ile hücre içi arasında en çok fark bulunan element hangisidir...** Kalsiyum
12. **Aşağıdaki organellerin hangisinde bulunan enzimler granüllü endoplazmik retikulum zarlarındaki (membrana bağlı) ribozomlar tarafından sentezlenir...** Lizozom
13. **En selektif membran yapısı hangisidir...** Mitokondri iç zarı



PROTEİNLER

AMİNO ASİTLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ, KATABOLİZMASI VE AMİNO ASİT TÜREVİ BİLEŞİKLER

1. **Aşağıdakilerden hangisi dikarboksilik bir amino asittir?** (Eylül-1987)

A) Aspartik asit
B) Triptofan
C) Arjinin
D) Prolin
E) Fenilalanin

Doğru cevap: A

Soruda, asidik amino asitlerin hangileri olduğu ve asidiklerin dikarboksilli olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- **Aspartik asit** ve **glutamik asit** dikarboksillik veya diğer bir ifade ile **asidik amino asitlerdir**. Yapılarında iki adet karboksil grubu vardır.
- **Triptofan**, **prolin** ve **fenilalanin** yüksüz nonpolar amino asitlerdir.

"Memeli hücre DNA'sında kodlanan amino asitler ve başlıca özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

2. **Aşağıdaki amino asitlerden hangisi fizyolojik pH'da net negatif yüke sahiptir?** (Nisan-2002)

A) Alanin
B) Arjinin
C) Tirozin
D) Glutamik asit
E) Fenilalanin

Doğru cevap: D

Soruda, asidik amino asitlerin hangileri olduğu ve asidiklerin fizyolojik pH'da net yüklerinin negatif olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- **Aspartik asit** ve **glutamik asit** asidik amino asitler olup proton vericidirler. Nötral pH'da bu amino asitlerin yan zincirleri tamamen iyonize olarak negatif yüklü bir karboksilat grubu (-COO^-) taşırlar. Bu yüzden **fizyolojik pH'da negatif yüklüdürler.**
- **Alanin ve fenilalanin**, yüksüz nonpolar bir amino asittir.
- **Arjinin**, histidin ve lizin gibi bazik bir amino asit olup **fizyolojik pH'da pozitif yüklüdür.**
- **Tirozin**, yüksüz polar bir amino asit olup, serin ve treonin gibi **hidroksillidir.**

3. **Aşağıdaki amino asitlerden hangisi hidrofilik özellikte olup bazik yan zincire sahiptir?** (Nisan- 2017 Orijinal)

A) Asparajin
B) Valin
C) Triptofan
D) Lizin
E) Serin

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Histidin
II. Lösin
III. Arjinin
IV. Serin
V. Lizin

Aşağıdakilerden hangisi veya hangileri bazik yan zincire sahip hidrofilik amino asittir? (Nisan-2017 BENZERİ)

A) I, II
B) II, III
C) I, II, III
D) I, III, V
E) III, IV, V

Doğru cevap: D

Amino asitler yan zincirlerine ve polaritelerine göre sınıflandırılmaktadır. Soruda, amino asitlerin temel özellikleri sorgulanmaktadır.

- Seçeneklerdeki amino asitler içerisinde hem bazik hem de hidrofilik özellikteki amino asit lizindir.
- **Histidin, Arjinin, Lizin;**
  - ✓ Bu amino asitler yan zincirlerinde fazladan amino grubu içerdiğinden dolayı **baziktir** (Şekil).
  - ✓ Fizyolojik pH'da yan zincirleri tamamen iyonize ve pozitif yüklüdür.
  - ✓ Yan zincirleri aracılığıyla su ile hidrojen bağı yapabildikleri için **hidrofiliktirler.**
- **Lösin;**
  - ✓ Dallı zincirli **hidrofobik** bir amino asittir. Saf ketojeniktir.
- **Serin;**
  - ✓ Yan zincirinde hidroksil grubu içeren bir amino asittir.
  - ✓ Protein yapısında fosforlanabilen en önemli amino asittir.
  - ✓ Karbonhidratlarla O-glikozidik bağ oluşumuna katılır ve **hidrofiliktiktir.**
- **Asparajin;**
  - ✓ Aspartik asidin amit türevidir.
  - ✓ Yan zinciri asidik ve bazik değildir ama hidrofiliktir.
  - ✓ Glikoproteinlerdeki karbonhidrat yan zinciri genellikle asparajinin amit grubu üzerinden bağlanır.
- **Valin;**
  - ✓ Dallı zincirli hidrofobik bir amino asittir.
- **Triptofan;**
  - ✓ Aromatik halka içeren hidrofobik bir amino asittir.

Memeli hücre DNA'sında kodlanan amino asitler ve başlıca özellikleri		
Amino Asit	Kısaltmalar	Özellikleri
ALİFATİK		
Glisin	Gly, G	- Asimetrik karbon atomu taşımaz, optik rotasyonu yoktur. - En küçük amino asittir. - Kollajen yapısındaki her üç amino asitten biridir. - Protein zincirlerin kıvrılmasına yol açar. - Kreatin fosfat sentezine katılır. - Glutatyonun yapısına katılır (Glutamat - Sistein - Glisin). - Safra asitlerinin konjugasyonunda rol oynar. - Porfirin sentezine katılan tek amino asittir. - Pürin halka yapısının karbon ve azot kaynağıdır.
Alanin	Ala, A	- Keto asiti pirüvattır.
Valin	Val, V	- Dallı zincirli amino asittir. - Dallı zincirli amino asitler karaciğerde yıkılmazlar.
İzolösin	İle, İ	- Dallı zincirli amino asittir. - iki asimetrik karbon atomu taşımaktadır. - Ketojenik ve glukojenik bir amino asittir. (fenilalanin, izolösin, tirozin, triptofan) - Karbon iskeleti süksinil-KoA üzerinden TCA döngüsüne girer.
Lösin	Leu, L	- Saf ketojeniktir.
DİKARBOKSİLLİ		
Glutamat	Glu, E	- Asidiktir. - Fizyolojik pH'da net yükü negatiftir. - Keto asiti alfa-ketoglutarattır. - Glutatyonun yapısına katılır (Glutamat - Sistein - Glisin).
Aspartat	Asp, D	- Asidiktir. - Fizyolojik pH'da net yükü negatiftir. - Keto asiti okzaloasetattır.
Glutamin	Gln, Q	- Kanda ve beyinde konsantrasyonu en yüksek olan amino asittir.
Asparajin	Asn, N	- N-glikozid bağ yapısına katılır.
BAZİK		
Histidin	His, H	- Bir proteinin yapısına girdiğinde iyonik çevreye göre (+) veya (-) yüklü olabilir. Dolayısıyla tamponlama gücü en belirgin amino asittir. - Tek basamakta dekarboksilasyonu ile histamin sentezlenir.
Arjinin	Arg, R	- Besinsel olarak yarı esansiyeldir. Çocuklarda büyüme döneminde sentezlenebilir. - Arjininden nitrik oksit sentaz enzimi ile nitrik oksit sentezlenir. - Karaciğerde üreye direkt olarak çevrilen tek amino asittir.
Lizin	Lys, K	- Saf ketojeniktir. - Biyotin, karboksilaz enzimlerinin lizin amino asidine prostetik olarak bağlanır. - Karnitinin yapısına katılır (lizin, metiyonin).
AROMATİK		
Fenilalanin	Phe, F	- Hidroksilasyonu ile tirozin sentezlenir. - Ketojenik ve glukojenik bir amino asittir. (fenilalanin, izolösin, tirozin, triptofan). - Fenilalanin hidroksilaz eksikliğinde fenilketonüri görülür.
Tirozin	Tyr, Y	- Hidroksillidir. - Ketojenik ve glukojenik bir amino asittir.
Triptofan	Trp, W	- Tek kodonludur. - Serotonin, melatonin, nikotinik asidin öncülüdür. - Ketojenik ve glukojenik bir amino asittir. - Hartnup hastalığında bağırsak ve böbrekte emilim bozukluğu görülür.
Histidin	His, H	- İmidazol halkası taşır.
KÜKÜRTLÜ		
Metiyonin	Met, M	- Protein sentezini başlatır. - Tek kodonludur (AUG). - ATP'nin adenozil kısmını almasıyla genel metil verici olan S-Adenozil metiyonin sentezlenir. - Karnitinin yapısına katılır (lizin, metiyonin).
Sistein	Cys, C	- Yan zinciri birçok enzimin aktif bölgesinin önemli bir parçası olan sülfidril (-SH) grubu taşır. - Taurinin kaynağı. - Glutatyonun yapısına katılır (Glutamat - Sistein - Glisin).

Proteinler

✓ Triptofanın içerdiği halka yapısı indol grubudur. Bu indol grubu 270 nm'de U.V ışığını absorbe eder.
✓ Serotonin, melatonin ve nikotinamidin prekürsörüdür.
✓ Metiyonin gibi tek kodana sahiptir

"Bazik amino asitler" başlıklı şekile bakınız.

4. Aşağıdaki amino asitlerden hangisi imino grubu içerir? (Eylül-1987)

A) Histidin
B) Arjinin
C) Prolin
D) Triptofan
E) Serin

Doğru cevap: C

Soruda, imino grubu içeren tek amino asit olan prolin sorgulanmaktadır.

- Amino asitler içerisinde **imino grubu** içeren tek amino asit **prolindir. Kollajen** ve **elastin**in yapısında bulunur.
- Yan zincirinde **imidazol halkası** içeren ise **histidindir**.
- **Histidin** ve **arjinin bazik** amino asitlerdir. Fizyolojik pH'da **net yükleri pozitiftir.**
- **Serin**, **treonin** ve **prolin hidroksilli** amino asitlerdir.

5. Proteinlerin tersiyer yapısındaki hidrofobik bağların oluşumuna katılan amino asitler aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir? (Nisan-2013)

A) Aspartat - Lizin
B) Serin - Glutamat
C) Valin - Lösin
D) Tirozin - Aspartat
E) Sistein - Sistin

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, proteinlerin tersiyer (üç boyutlu) yapısının oluşumunda görev alan hidrofobik amino asitlerin bilinmesidir.

Amino asitler birkaç şekilde sınıflandırılabilir:

- **Polar amino asitler;**
  ✓ **Yüksüzler: Asparajin, Glutamin, Serin, Treonin, Tirozin, Sistein**
  ✓ **Asidikler: Glutamat, Aspartat**
  ✓ **Bazikler: Histidin, Arjnin, Lizin**
- **Nonpolar amino asitler;**
  ✓ **Valin, Lösin, İzolösin, Alanin, Fenilalanin, Glisin, Metiyonin, Prolin, Triptofan**
  ✓ Kimyasal reaksiyonlara katılmayan **nonpolar** bir **yan zincir içerirler.**
  ✓ **Yan zincirleri hidrofobik** olduklarından sulu çözeltilerde bulunan **proteinlerin iç kısmını** doldurmaya çalışırlar ve **proteinlerin üç boyutlu yapısından sorumlu**durlar.
- Proteinlerin **üç boyutlu** düzenlenmesi **tersiyer yapıyı** meydana getirmektedir. Bu yapıyı, primer yapı, tuz köprüleri, hidrofobik etkileşimler ve disülfit bağları belirlemektedir. **Tersiyer yapının belirlenmesinde X- ray kristalografi** ve **NMR spektroskopi** kullanılır.

6. Aşağıdaki amino asitlerden hangisi, nötral pH'de tamponlama etkisine sahiptir? (Nisan-2015 Orijinal)

A) Serin
B) Lösin
C) Histidin
D) Alanin
E) Glisin

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Yan zinciri (R grubu) fizyolojik pH'da tampon görevi gören ve hemoglobin yapısında bulunup kan pH'sı regülasyonunda önemli olan amino asit aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-1999, Eylül-2000, Nisan-2015 BENZERİ)
>
> A) Alanin
> B) Glisin
> C) Lizin
> D) Histidin
> E) Triptofan
>
> *Doğru cevap: D*

Soruda, histidinin tamponlamada en ideal amino asit olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

- **Histidin**, her biri geri dönüşümlü olarak bir proton kazanıp kaybedebilen üç kimyasal grubu (karboksil grubu, yan zincirin imidazol grubu ve alfa amino grubu) olan bir amino asittir. Histidinin R grubunun PK2 değeri 6. 0 olup, **fizyolojik pH'da tamponlama gücü en yüksek** olan **amino asittir.**
- **Hemoglobin;**
  ✓ Oksijen molekülü, distal histidin ile +2 değerlikli demir atomu arasında taşınmaktadır.

İsim	Sembol	Yapısal formülü	pK_1	pK_2	pK_3
Yan zincirlerinde bazik gruplar içerenler			α-COOH	$\alpha\text{-}NH_3^+$	R Grup
Arjinin	Arg	$H-N-CH_2-CH_2-CH_2-CH(NH_3^+)-COO^-$, N'ye bağlı $C(=NH_2^+)-NH_2$	1.8	9.0	12.5
Lizin	Lys	$CH_2(NH_3^+)-CH_2-CH_2-CH_2-CH(NH_3^+)-COO^-$	2.2	9.2	10.8
Histidin	His	İmidazol halkası (HN, N) $-CH_2-CH(NH_3^+)-COO^-$	1.8	9.3	6.0

Bazik amino asitler

✓ Hemoglobinin başlıca iki görevi bulunur;

- Dokulara oksijen taşımak ve dokularda açığa çıkan hidrojeni uzaklaştırarak tamponlama yapmak.
  - ✓ **Periferik dokularda** oksijeni bırakınca **deoksi-hemoglobin** haline gelir.
  - ✓ Yapısından **distal histidinle demir arasından oksijen ayrılınca, 2,3-bifosfogliserat** (2,3-BPG) **hemoglobinin** β globin zincirlerinin yüzeyindeki **histidin** ve **lizine** (bazik) **bağlanır.**
  - ✓ Böylece **hemoglobinin deoksi formu** (Taut = gergin formu) **stabilize olur.**
  - ✓ Aynı zamanda hemoglobin periferik dokularda oksijeni bırakınca yapısında bulunan ve **bazik yapıda olan histidin,** hidrojeni (asit) bağlar ve **tamponlamaya katkı sağlar.**

"Memeli hücre DNA'sında kodlanan amino asitler ve başlıca özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

7. pH'sı 7 olan ve serin, aspartat, lizin, arjinin ve histidin amino asitlerini içeren bir çözeltinin pH'sı 6'ya düşürülüyor.

Bu durumda yük değişimi <u>en fazla</u> hangi amino asitte olur? (Nisan-2012)

A) Serin
B) Aspartat
C) Histidin
D) Arjinin
E) Lizin

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, amino asitler arasında fizyolojik pH'ya yakın bölgelerde yükünü en kolay değiştiren ve tamponlama gücü en yüksek olan histidinin bilinmesidir.

- **Histidin;**
  - ✓ **İmidazol halkası** içeren, **bazik** bir amino asittir.
  - ✓ Bulunduğu ortama ve iyonik çevreye göre **yükünü en kolay değiştirebilen** amino asit olduğu için fizyolojik pH'ya yakın bölgelerde **tamponlama kapasitesi en fazla** olan amino asittir.
  - ✓ Ayrıca **hemoglobinin yapısı** ve **tamponlama fonksiyonu** için de **önemlidir.**
- **Serin;**
  - ✓ Protein yapısında **fosforlanan en önemli amino asit** olup, polar hidroksil yan zinciri, birçok enzimin aktif bölgesini oluşturur.
  - ✓ Treonin ile birlikte **O- glikozit bağını** oluşturur.
  - ✓ Serin, treonin ve tirozin **fosforile olabilen** üç amino asittir.
- **Aspartat;**
  - ✓ Asidik bir amino asit olup, fizyolojik pH'da negatif yüklüdür.
- **Arjinin;**
  - ✓ **Nitrik oksitin öncülüdür.**
  - ✓ **Bazik** bir amino asittir.
  - ✓ **Yarı esansiyeldir.**
  - ✓ Karaciğerde arjinaz enzimi etkisiyle **direkt olarak üreye dönüştürülebilen** tek amino asittir.
- **Lizin;**
  - ✓ **Lösin** ile birlikte **saf ketojenik** bir amino asittir.
  - ✓ **Bazik** bir amino asittir.
  - ✓ **Transaminasyona girmeyen** üç amino asitten biridir (diğerleri treonin ve prolin).

8. Aşağıdakilerden hangisinin fizyolojik pH'da tamponlama etkisi vardır?

A) CH_3COO^- / CH_3COOH (pKa = 4.76)
B) $HPO_4^{2-} / H_2PO_4^-$ (pKa = 6.86)
C) NH_3 / NH_4^+(pKa = 9.25)
D) $H_2PO_4^-$ / H_3PO_4 (pKa = 2.14)
E) PO_3^{3-}/ HPO_4^{2-} (pKa= 12. 4)

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, tampon sistemlerinin özelliklerini ve pK kavramının ne olduğunun bilinmesidir.

- **Tampon** ortama **asit** veya **baz ilave edildiğinde pH değişikliklerine direnen** sulu **sistem**dir. Bir **tampon çifti zayıf asit** ve onun **konjuge bazından** oluşur.
- **Asitler ortamın pH**'sına göre belirli bir oranda **protonuna** ve **konjuge bazına ayrışır**. Bu orana **ayrışma sabiti** veya **denge sabiti** denir ve kısaca **'Ka'** ile gösterilir.
- Ka değerinin **negatif logaritmasına pKa** adı verilir. Her asitin pKa değeri vardır.
- Asitler pKa değerinin üzerindeki bir pH ortamında proton verirler ve konjuge bazlarına dönüşürler. Her bir asit kendi **pKa değerinin ±1 pH ortamında maksimum tamponlama gücüne** sahiptir.
- Bilindiği üzere **insan vücudunda fizyolojik pH** değeri yaklaşık **7,40**'tır.
- Dolayısı ile verilen seçenekler arasında fizyolojik pH değerine **en yakın pKa** değeri 'C' şıkkında yer alan **HPO_4^{2-} / $H_2PO_4^-$** (pKa = 6.86) **fosfat tampon sistemi**dir.

9. Glisin amino asidine ait –COO⁻ grubunun pKa'sı 2,34; $-NH_3^+$ grubunun pKa'sı 9,60 ise izoelektrik noktası aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2015 Orijinal)

A) 4,97
B) 5,12
C) 5,97
D) 6,18
E) 7,59

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Amino asitlerin karboksil ve amino gruplarına ait pKa değerleri verilerek izoelektrik noktaları (pI) hesaplanmıştır. Aşağıdakilerden hangisi doğrudur? (Eylül-2015 BENZERİ)

	<u>pKa (–COO-)</u>	<u>pKa (–NH3+)</u>	<u>pI</u>
A) Alanin	2.34	9.69	12.03
B) Glisin	2.34	9.60	5.97
C) Prolin	1.99	10.96	8.97
D) Lösin	2.36	9.60	3.62
E) Fenilalanin	1.83	9.13	9.13

Doğru cevap: B

Amino asitlerin temel özelliklerinden biri olan izoelektrik noktanın sorgulandığı işlemsel bir sorudur.

- **Amino asitler;**
  - ✓ **Bazik** ve **asidik grupları birlikte** içerdiklerinden dolayı **amfoterik** moleküllerdir. Monoamino-monokarboksilik asit içeren amino asitler **sulu çözeltilerde** dipolar **(Zwitterion)** olarak bulunurlar.
  - ✓ **Pozitif**, **negatif** ve **sıfır net yüke** sahip olabilirler.
  - ✓ Bir karboksil grubu ($-COO^-$) ve bir amino ($-NH_3^+$) grubu olmak üzere en az iki tane iyonize olabilen grup içerirler.
  - ✓ **pKa değerleri asitlerin gücünü gösterir.**
  - ✓ Asitlerin rölatif asit güçleri, onların asit ayrışma sabiti (Ka) veya ayrışma sabitinin negatif logaritması (pKa) ile belirtilir (pKa= - log Ka).
  - ✓ Ka değeri yüksek veya pKa değeri düşük asitler kuvvetli asitlerdir.
  - ✓ Glisinin pl değeri hesaplanırken;
    - pK_1 (-COOH) = 2,34
    - Pk_2 ($-NH_3^+$) = 9,60
    - Bu durumda glisinin pl = (pK_1 + pK_2) / 2 = (2,34 + 9,60): 2 = 5,97'dir.
- **Asidik amino asitlerde izoelektrik nokta hesaplanırken;**
  - ✓ pK1 (-COOH) ile yan zincirin pKR değeri toplanır ve ikiye bölünür.
  - ✓ Aspartatın pl noktası hesaplanırken;
    - pK_1 (-COOH) = 1,88
    - pK_R = 3,65 değeri toplanıp ikiye bölünür.
    - Sonuç olarak **aspartatın pl değeri [(1,88 + 3,65)/2] = 2,77**'dir.
- **Bazik amino asitlerde izoelektrik noktası hesaplanırken;** pK_2 ($-NH_3^+$) **ile** yan zincirin pKR değeri toplanır **ve** ikiye bölünür.
  - ✓ Histidin amino asitinin izoelektrik noktası hesaplanırken;
    - pK_2($-NH_3^+$) = 9,17
    - pKR = 6,00 değeri toplanıp ikiye bölünür.
    - Sonuç olarak **histidinin pl değeri [(9,17 + 6,00)/2] = 7,59**'dur.

10. Aşağıdaki moleküllerden hangisi amfipatik özelliktedir? (Eylül-2011)

A) Glukoz
B) Pirüvat
C) Amonyak
D) Fenilalanin
E) Glisin

Doğru cevap: D

Gereksiz detay bilgi ölçen bir soru olup Eylül 2011 TUS biyokimya soruları arasında en anlamsız soruydu. Kimya bilgisi ölçen, daha çok temel tıp II sorularına uygun bir soru tarzıdır.

- **Fenilalanin amfipatik bir amino asittir.**
- **Amfipatik moleküller;**
  - ✓ **Hidrofilik** (suyu seven) ve **hidrofobik** (suyu sevmeyen) **bölgeleri aynı anda içeren** moleküllerdir.
  - ✓ Örneğin derslerde de vurguladığımız gibi **yağ asitleri, fosfolipitler** ve **safra tuzları amfipatik** yapıdadır.
- Ancak bu soruda bu moleküllerden hiç biri seçeneklere konulmamış. Çok daha detay olan bir bilgi sorgulanmış.
- Soru **Lehninger Principles of Biochemistry** 2. baskı sayfa 51'deki bir tablodan alınmıştır. Sadece bu kaynakta yer alan bilgiye göre şıklarda verilen moleküller arasında **amfipatik yapıda** olan **fenilalanin**dir. Bu kaynak dışında, **diğer tüm textbook**larda **fenilalaninin hidrofobik** olduğu yazmaktadır.

11. İnsanlarda,

I. Alanin
II. Triptofan
III. Tirozin
IV. Valin
V. Serin
VI. Treonin

Amino asitlerinden hangileri sentezlenebilir? (Eylül-2007)

A) I, II ve III
B) I, III ve V
C) II, III ve IV
D) II, IV ve VI
E) III, IV, V

Doğru cevap: B

Soruda, esansiyel ve nonesansiyel amino asitlerin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Esansiyel amino asitler;**
  - ✓ Fenilalanin, Valin, Triptofan, Treonin, İzolösin, Metiyonin, Histidin, Lösin, Lizin
- **Esansiyel olmayan amino asitler;**
  - ✓ Aspartat, Glutamat, Asparajin, Glutamin, Serin, Tirozin, Sistein, Alanin, Glisin, Prolin
- **Yarı esansiyel amino asit;**
  - ✓ Arjinin

12. Aşağıdakilerden hangisi bir esansiyel amino asitten sentezlenir? (Eylül-2001)

A) Alanin
B) Glisin
C) Arjinin
D) Prolin
E) Tirozin

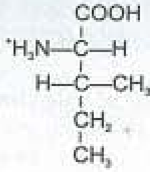
Doğru cevap: E

Soruda, tirozinin fenilalaninden sentezlendiği ve fenilalaninin esansiyel olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

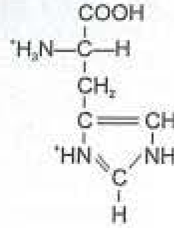
- **Tirozin, esansiyel** bir amino asit **olan fenilalaninden, fenilalanin hidroksilaz tarafından** katalizlenen bir tepkimeyle **oluşur.**
- **Fenilalanin hidroksilaz** memeli karaciğerinde bulunan, ancak diğer dokularda olmayan karma işlevli bir oksijenazdır.

13. Aşağıdaki açık formüllerden hangisi tirozin amino asidine aittir? (Eylül-2012)

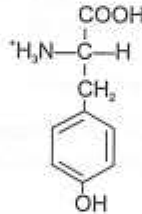
A)



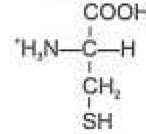
B)



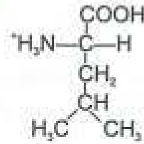
C)



D)



E)



Doğru cevap: C

Tirozin amino asidinin aromatik halka yapısı içerdiğinin bilinmesine yönelik bir sorudur. Daha önce TUS'da benzer bir soru gelmedi. Ancak bu soruya farklı bir gözle bakıp; acaba bütün amino asitlerin formüllerini ezberlemek mi gerekir diye düşünmek hata olur. Çünkü bu sorunun tek amacı tirozinin aromatik halka yapısı içerdiğini veya hidroksilli olduğunu sorgulamaktır.

- **Fenilalanin, tirozin, triptofan** ve **histidin** halka yapısı içeren **aromatik** amino asitlerdir.
- **Fenilalanin** ve **tirozin benzen halkası, triptofan indol halkası** ve **histidin imidazol halkası** içerir

"Protein yapısında bulunan amino asitler" başlıklı şekile bakınız.

14. Melatonin sentezinde kullanılan öncül amino asit aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos-2017 Orijinal)

A) Fenilalanin
B) Triptofan
C) Histidin
D) Tirozin
E) Arjinin

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Melatonin sentezinde kullanılan öncül amino asit aşağıdaki nörotransmitterlerden hangisinin sentezinde kullanılır?** (Ağustos-2017 BENZERİ)
>
> A) Epinefrin
> B) Dopamin
> C) Serotonin
> D) Histamin
> E) Gama-aminobütirik asit
>
> ***Doğru cevap: C***

Melatonin, yaşlanma - karşıtı, kimyasal karsinojenlere karşı DNA'yı koruyucu etkisi olan bir hormondur. Sero- tonine benzer bir şekilde triptofandan sentezlenir.

- **Melatonin;**
  - ✓ Pineal bezden geceleri salgılanır. Melatonin, **yaşlanma-karşıtı, kimyasal karsinogenlere karşı DNA'yı koruyucu etkisi olan bir hormondur.** Karaciğerde metabolize olur başlıca metaboliti 6-hidroksi melatonin sülfattır (6- HMS).
  - ✓ Melatonin çok sayıda reaktif oksijen / nitrojen türevlerini direkt olarak nötralize edebilen ve birçok antioksidatif enzimi stimüle edebilen bir hormondur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda melatoninin mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun etkinliğini artırdığı ve serbest radikal üretimini azalttığı vurgulanmaktadır.
- **Serotonin;**
  - ✓ **Vücutta**, fenilalanin hidroksilaz reaksiyonuna benzer bir reaksiyonla **triptofandan sentezlenir**. Ürün, 5- hidroksitriptofan, dekarboksile olarak serotonin oluşur.
  - ✓ **Serotoninin vücutta ağrının algılanması, davranışların** normal ve anormal olarak özellikle affektif hastalıklarda **düzenlenmesi, uykunun, vücut sıcaklığının** ve **kan basıncının düzenlenmesi** gibi **fizyolojik** görevleri vardır.
- **Dopamin;**
  - ✓ **Norepinefrin ve epinefrin** (adrenalin) biyolojik olarak aktif aminlerdir ve **katekolaminler** olarak adlandırılırlar. **Katekolaminler tirozinden sentezlenir.**
- **Histamin,** güçlü bir vazodilatatördür ve **histidinden dekarboksilasyonu ile oluşur.**
- **γ-Aminobütirat (GABA),** glutamattan oluşan inhibitör etkili bir nörotransmitterdir.

15.

I. Serotonin - Serin
II. Histamin - Histidin
III. Melatonin - Metiyonin
IV. Dopamin - Tirozin
V. Triptofan - Nikotinamit

Yukarıdaki molekül ve sentezlendiği amino asit eşleştirmelerinden hangileri doğrudur? (Nisan-2001, Nisan- 2010, Eylül-2012)

A) I ve II
B) II, III ve V
C) II, IV ve V
D) I,II ve III
E) II, III ve IV

Doğru cevap: C

Soruda, amino asitlerden sentezlenen ürünlerin bilinmesi istenmektedir. TUS'da çokça sorulan bir soru başlığıdır.

- **Serotonin,** serinden değil **triptofan amino asitinden** sentezlenir.
- **Histamin, histidinin dekarboksilasyonu** ile oluşur.

İSİM	Sembol	Yapısal formülü
Alifatik yan zincirli asitler		
Glisin	Gly	$H-CH(NH_3^+)-COO^-$
Alanin	Ala	$CH_3-CH(NH_3^+)-COO^-$
Valin	Val	Dallı zincirli amino asitler: $(H_3C)_2CH-CH(NH_3^+)-COO^-$
Lösin	Leu	Dallı zincirli amino asitler: $(H_3C)_2CH-CH_2-CH(NH_3^+)-COO^-$
İzolösin	İle	Dallı zincirli amino asitler: $CH_3-CH_2-CH(CH_3)-CH(NH_3^+)-COO^-$
Yan zincilerinde hidroksil (OH) grupları içerenler		
Serin	Ser	$CH_2(OH)-CH(NH_3^+)-COO^-$
Treonin	Thr	Etanol grubu: $CH_3-CH(OH)-CH(NH_3^+)-COO^-$
Tirozin	Tyr	Bir sonraki sayfada
Yan zincilerinde sülfür atomları içerenler		
Sistein	Cys [C]	$CH_2(SH)-CH(NH_3^+)-COO^-$
Metiyonin	Met [M]	$CH_3-S-CH_2-CH_2-CH(NH_3^+)-COO^-$
Yan zincirinde asidik gruplar veya amidlerini içerenler		
Aspartik asit	Asp	$^-OOC-CH_2-CH(NH_3^+)-COO^-$
Asparajin	Asn	$H_2N-C(=O)-CH_2-CH(NH_3^+)-COO^-$
Glutamik asit	Glu	$^-OOC-CH_2-CH_2-CH(NH_3^+)-COO^-$
Glutamin	Gln	$H_2N-C(=O)-CH_2-CH_2-CH(NH_3^+)-COO^-$

05s1455

Protein yapısında bulunan amino asitler

- **Melatonin,** metiyoninden değil triptofandan sentezlenir.
- **Dopamin** bir katekolamindir ve **tirozinden sentezlenir.**

"Serotonin sentezi" başlıklı şekile bakınız.

16. Sistein sentezinde kullanılan amino asitler aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2014 Orijinal)

A) Lösin - Lizin
B) Metiyonin - Glutamat
C) Asparajin - Glutamat
D) Asparajin - Glutamin
E) Serin - Metiyonin

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi serin ve metiyonin amino asitlerinden sentezlenebilir? (Nisan-2014 BENZERİ)

A) Fenilalanin
B) Sistein
C) Valin
D) Lösin
E) Histidin

Doğru cevap: B

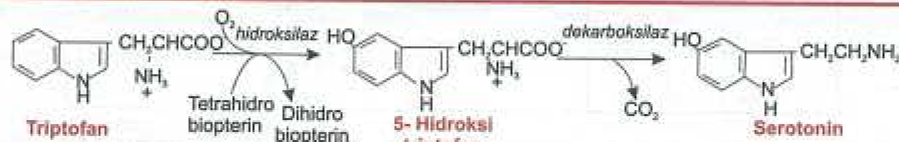
Soruda, sistein sentezinde kullanılan amino asitlerin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Sistein sentezi;**
  - ✓ **Homosistein serinle birleşerek** sistatiyonin oluşturur.

Proteinler

İSİM	Sembol	Yapısal formülü
Yan zincirlerinde bazik gruplar içerenler		
Arjinin	Arg	$H-N(-C(=NH_2^+)-NH_2)-CH_2-CH_2-CH_2-CH(NH_3^+)-COO^-$
Lizin	Lys	$CH_2(NH_3^+)-CH_2-CH_2-CH_2-CH(NH_3^+)-COO^-$
Histidin	His	HN, N (imidazol halkası) $-CH_2-CH(NH_3^+)-COO^-$
Aromatik halka içerenler		
Histidin	His	Yukarıda
Fenilalanin	Phe	(benzen halkası) $-CH_2-CH(NH_3^+)-COO^-$
Tirozin	Tyr	HO-(benzen halkası) $-CH_2-CH(NH_3^+)-COO^-$
Triptofan	Trp	(indol halkası, N-H) $-CH_2-CH(NH_3^+)-COO^-$
İmino asitler		
Prolin	Pro	(pirolidin halkası, $\overset{+}{N}H_2$) COO^-

Protein yapısında bulunan amino asitler



Serotonin sentezi

- ✓ **Sistatiyonin α-ketobütirat** ve **sisteine hidroliz edilir.**
- ✓ Reaksiyon sonuç olarak serinin sisteine, homosisteinin α-ketobütirata dönmesine neden olur.
- ✓ α-Ketobütirat dekarboksilasyonla propiyonil-KoA'ya çevrilir.
- ✓ **Sistein**, esansiyel bir amino asit olan **metiyoninden sentezlendiği için**, metiyonin mevcut olduğu sürece **sistein, esansiyel değildir.**
- ✓ **Serin** ve **metiyonin** amino asitleri **sistein sentezine katılmaktadır.**

- Diğer seçeneklere bakıldığında esansiyel amino asitler olduğu görülmektedir.

- ✓ **Esansiyel amino asitler;** Fenilalanin, Valin, Triptofan, Treonin, İzolösin, Metiyonin, Histidin, Lösin, Lizin

"Esansiyel olmayan amino asitlerin sentezi" başlıklı şekile bakınız.

17. Aşağıdaki maddelerden hangisinin sentezinde glisin <u>yer almaz</u>? (Nisan-2017 Orijinal)

A) Hippürik asit
B) Pürin halkası
C) Kreatin
D) Serotonin
E) Delta-aminolevülinat

Doğru cevap: D

Glukoz → Fosfogliserat → Serin; Glisin ↔ Serin; Serin + Metiyonin (S) → Sistein; Fosfogliserat → Pirüvat ↔(TA) Alanin; Pirüvat → Okzaloasetat, Asetil-KoA → Sitrat → İzositrat → α-Ketoglutarat ↔(TA) Glutamat (GDH) → Glutamin; Glutamat → Glutamat semialdehid → Prolin, * Arjinin; Okzaloasetat ↔(TA) Aspartat → Asparajin (Glutamin); Fenilalanin → Tirozin

* Arjinin yarı esansiyeldir

05s325

Esansiyel olmayan amino asitlerin sentezi

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki seçeneklerde amino asit ve ondan türeyen maddelerle ilgili verilen ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?** (Eylül-2001, Nisan-2017 BENZERİ)
>
> A) Glisin pürin halka yapısına katılan amino asitlerdendir.
> B) Triptofan hippürik asit sentezi için öncüldür.
> C) Kreatin sentezine katılan amino asitler, glisin, arjinin ve metiyonindir.
> D) Triptofan amino asiti serotonin ve melatoninin öncülüdür.
> E) Porfirin sentezine katılan tek amino asit glisindir.
>
> ***Doğru cevap: B***

Sorunun amacı, amino asitlerden sentezlenen çeşitli bileşikler mevcuttur. Bu bağlamda glisin amino asidinden sentezlenen bileşiklerin neler olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- **Serotonin,** glisin amino asidinden değil **triptofan** amino asidinden sentezlenir. Triptofan önce triptofan hidroksilaz enzimi aracılığıyla hidroksillenir ve 5-hidroksitriptofan oluşur. Bu enzim moleküler oksijen tetrahidrobiopiterin (BH_4) kullanır. 5-hidroksitriptofan da dekarboksilaz enzimi aracılığıyla serotonine dönüşür.
- **Hippürik asit,** gıda katkı maddesi olan benzoatın glisin ile birleşmesiyle oluşur. Bu madde de idrar ile atılabilir.
- **Pürin halka yapısının** sentezine üç amino asit katılır bunlar **glisin** glutamin ve aspartattır.
- **Kreatin,** glisin, arjinin ve metiyoninden sentezlenir.
- **Delta-aminolevülinat (ALA)** ise glisin ve süksinil-KoA'nın bir araya gelmesiyle sentezlenir. Bu reaksiyonu katalizyen enzim ALA sentazdır. **Hem** sentezinde düzenleyici basamaktır.
- **Glisin;**
  - ✓ Yan zincirinde sadece bir hidrojen atomu içeren, bundan dolayı da asimetrik karbon atomuna sahip olmayan optikçe inaktif en küçük amino asittir.
  - ✓ Glisin amino asidi birçok bileşiğin sentezine katılır.
  - ✓ **Kollajen** proteinindeki her üç amino asitten biri glisindir.
  - ✓ Yine **elastin** proteinin yapısında da glisin bulunmaktadır.
  - ✓ **Glutatyonun** yapısında bulunur.
  - ✓ **Safra asitlerinin konjugasyonunda** rol oynar.
  - ✓ İdrardaki endojen **okzalatın** kaynağı da glisindir.
  - ✓ Ksenobiotiklerin **detoksifikasyonu** amacıyla da glisin kullanılmaktadır.

18. Aşağıdakilerden hangisi insanda arjinin amino asidinden üretilebilen maddelerden biri <u>değildir</u>? (Nisan-2017 Orijinal)

A) Ornitin
B) Nitrik oksit
C) Kreatin
D) Sitrülin
E) Pürin nükleotitler

Doğru cevap: E

Proteinler

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Arjinin amino asiti ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır? (Nisan-2017 BENZERİ)

A) Bazik bir amino asittir.
B) Pürin nükleotit sentezinde azot ve karbon kaynağıdır.
C) Arjininin nitrik oksit sentaz ile reaksiyonunda nitrik oksit ve sitrülin sentezlenir.
D) Arjininin arjinaz enzimi ile reaksiyonunda üre ve ornitin sentezlenir.
E) Kreatin sentezi arjininin guanido grubunu glisine aktarması ile başlar.

Doğru cevap: B

Soruda, arjininle ilgili çok temel bazı bilgilerin bilinmesi istenmektedir.

- **Arjinin amino asidi;**
  - ✓ Yan zincirinde fazladan bir amino grubu olduğu için bazik bir amino asittir.
  - ✓ Fizyolojik pH'da pozitif yüklü bulunur ve hidrofiliktir.
  - ✓ Yan zincirinde pozitif yüklü guanidyum grubu bulunur.
  - ✓ Nutrisyonel olarak yarı esansiyeldir.
  - ✓ Karaciğerde arjinaz enzimi ile parçalanarak **üre** ve **ornitin** açığa çıkar. **Ornitin,** glutamata okside olan glutamat semialdehite transamine olur. Ornitin metabolizmasındaki bir defekt sonucu plazma ornitin düzeyleri yükselir, **retinanın "Gyrate" atrofisi** gelişir.
  - ✓ Nitrik oksit sentaz enzimi aracılığıyla arjininden oluşan ürünler **nitrik oksit** ve **sitrülindir.**
  - ✓ **Kreatin** sentezinde **glisin, arjininin guanidinyum grubu** ve **S-adenozil metiyonin** (S-AM)'in metil grubundan üretilir. Glisin böbrekte, arjininle birleşerek ornitin ve guanidinoasetat oluşur.
  - ✓ Guanidinoasetat, karaciğerde S-AM tarafından **metillenir** ve **kreatin** oluşur.
  - ✓ Arjininden ayrıca **spermin**, **spermidin** ve **putresin** de sentezlenebilir.
- **Pürin nükleotitlerin de-novo sentezinde** rol alan amino asitler **aspartat**, **glutamin** ve **glisin**dir.

19. Aşağıdakilerden hangisinin sentezinde tirozin amino asidi kullanılmaz? (Eylül-2007)

A) Adrenalin **B)** Dopa
C) Triiyodotironin **D)** Serotonin
E) Melanin

Doğru cevap: D

Soruda, tirozin amino asidinden sentezlenen maddelerin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Tirozinden sentezlenenler;**
  - ✓ Tiroit hormonları
  - ✓ Katekolamin
  - ✓ Melanin
  - ✓ Tiramin
- **Triptofandan sentezlenenler;**
  - ✓ Serotonin
  - ✓ Melatonin
  - ✓ Niasin (NAD^+)

20. Tetrahidrobiopterin eksikliğinde aşağıdaki amino asitlerden hangisinin metabolizması bozulur? (Nisan-2017 Orijinal)

A) Fenilalanin **B)** Sistein
C) Prolin **D)** Aspartat
E) Treonin

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Tirozin
II. Aspartat
III. Triptofan
IV. Fenilalanin
V. Prolin

Tetrahidrobiopterin eksikliğinde metabolizması bozulan amino asitler aşağıdaki seçeneklerden hangisinde doğru olarak verilmiştir? (Nisan-2017 BENZERİ)

A) I, II
B) II, III
C) I, III, IV
D) II, IV, V
E) III, IV, V

Doğru cevap: C

Tetrahidrobiopterin, GTP'den bir dizi enzimatik reaksiyonu sonucu sentezlenen ve üç farklı amino asidin metabolizması sırasındaki enzimlerin koenzimidir. Soruda bu üç amino asidin bilinmesi istenmektedir.

- **Tetrahidrobiopterin; fenilalanin, tirozin** ve **triptofan** amino asitlerinin metabolizmasında görevlidir **(Şekil).**
  - ✓ Fenilalanin hidroksilaz enzimi aracılığıyla tirozine döner.
  - ✓ Bu basamakta tetrahidrobiopiterin (BH4) ve moleküler oksijen kullanılır.
  - ✓ Tetrahidrobiopterin dihidrobiopterinden **NADPH** gerektiren ayrı bir reaksiyonla oluşur.
  - ✓ Tirozin de sistein gibi esansiyel bir amino asitten oluşur, bu yüzden diyetle yeterli miktarda fenilalanin alındığı zaman tirozin esansiyel değildir.
  - ✓ Fenilalanin hidroksilaz enzimindeki genetik bir defekt fenilketonüri hastalığına sebep olur. Yine bu enzimin koenzimi olan BH4 eksikliğinde de fenilketonüri tablosu görülmektedir.
  - ✓ **Triptofan** ve **tirozin de,** fenilalaninin hidroksilasyonuna benzer şekilde **tetrahidrobiopterin** gerektiren bir reaksiyonla hidroksillendiği için BH4 eksikliğinde aynı zamanda bu amino asitlerin de metabolizması etkilenmektedir.
- **Aspartat;**
  - ✓ Yan zincirinde karboksil grubu içeren ve fizyolojik pH'da negatif yüklü bulunan asidik bir amino asittir.
- **Prolin;**
  - ✓ imino grubu içeren ve ninhidrin reaktifi ile mor menekşe renk vermeyen bir amino asittir.

- Aspartat ve prolin amino asitleri metabolizmaları sırasında BH4'e ihtiyaç duymazlar.

"Tetrahidrobiopiterinin kullanıldığı reaksiyonlar" başlıklı şekile bakınız.

"Memeli hücre DNA'sında kodlanan amino asitler ve başlıca özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

21. Aşağıdakilerin hangisinde dallı zincirli amino asitlerin katabolizmasında ilk tepkimeyi katalizleyen aminotransferaz bulunmaz? (Eylül-2015 Orijinal)

A) Böbrek
B) Kas doku
C) Yağ doku
D) Karaciğer
E) Beyin

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki enzimlerden hangisi karaciğerde bulunmaz?** (Eylül-2015 BENZERİ)
>
> A) Dallı zincirli aminotransferaz
> B) HMG-KoA redüktaz
> C) Alanin aminotransferaz
> D) Glukokinaz
> E) Glukoz-6-fosfataz
>
> *Doğru cevap: A*

Dallı zincirli amino asitlerin metabolizmasıyla ilgili temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- **Dallı zincirli amino asitler;**
  - ✓ Valin, lösin, izolösin olup, bunlar esansiyeldir.
  - ✓ Diğer **amino asitlerin tersine** bunlar **karaciğer yerine periferik dokular (özellikle kas dokusu)** tarafından metabolize edilirler.
  - ✓ Bu üç amino asit benzer katabolik yıkım yollarına sahiptirler.
    1. İlk önce transaminasyona uğrarlar.
    2. Daha sonra oluşan alfa-ketoasitler oksidatif dekarboksilasyon reaksiyonuna katılırlar.
    3. En son olarak dehidrojenaz enzimlerle KoA türevleri meydana gelir.
  - ✓ **Karaciğer** çoğu amino asitin metabolizmasında görev alır. Dallı zincirli **amino asitler kas, yağ doku, böbrek** ve **beyin** dokularında okside olur.
  - ✓ **Ekstrahepatik dokular dallı zincirli amino asitleri** alfa-ketoasitlere çeviren **aminotransferazı içerirken, karaciğerde** bu **enzim yok**tur.
- Alanin amino asitinin transaminasyonundan sorumlu bir enzim olan **alanin aminotransferaz;** kolesterol sentezinin düzenleyici enzimi olan **HMG-KoA redüktaz;** karaciğer ve pankreas hücresinde bulunup glikolizin ilk reaksiyonun katalize eden **glukokinaz;** hücreden kana serbest glukoz çıkışını sağlayan **glukoz-6-fosfataz** enzimleri karaciğerde bulunur.

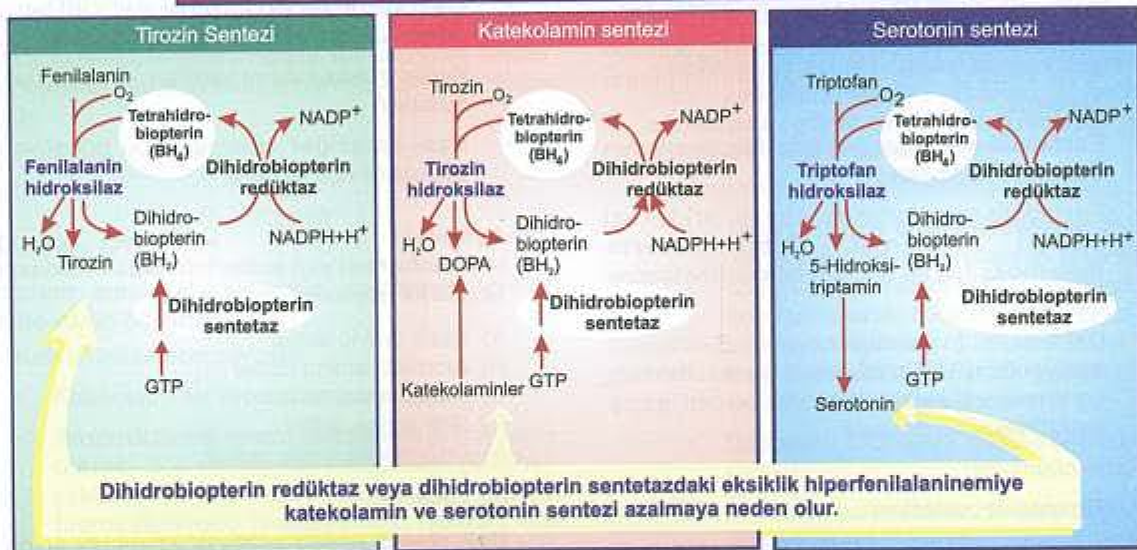
22. Aşağıdakilerden hangisinin aktif formu metil grubu transferi yapar? (Eylül-1993)

A) Metiyonin
B) Alanin
C) Lösin
D) Glisin
E) Sistein

Doğru cevap: A

Metiyonin amino asidinin önemli bir görevi, yani metil verici olduğu bilgisinin bilinmesi istenmektedir.

- Bunların içerisinde sadece **metiyonin**, aktif bir form olan **S-adenozil metiyonine** dönüşerek yapısındaki metil grubunu verebilir.
- S-AM, **norepinefrinin epinefrine dönüşümü, kreatin fosfat sentezi, fosfatidilkolin sentezi** gibi çeşitli reaksiyonlarda aktif metil donörü olarak görev yapmaktadır.



Tetrahidrobiopiterinin kullanıldığı reaksiyonlar

Proteinler

23. Aşağıda birlikte verilen moleküllerden hangileri metiyoninden metil alarak sentezlenir? (Eylül-2013 Orijinal)

A) Glutatyon, Adrenalin
B) Kreatin, Glutatyon
C) Adrenalin, Sfingomyelin
D) Fosfatidilkolin, Glutatyon
E) Fosfatidilkolin, Adrenalin, Kreatin

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Norepinefrinden epinefrin sentezi
II. Glutamattan GABA sentezi
III. Glutatyon sentezi
IV. Kreatin fosfat sentezi
V. Fosfatidilserinden fosfatidilkolin sentezi

Aşağıdakilerden moleküllerden hangisi veya hangileri metilasyon reaksiyonudur? (Eylül-2013 BENZERİ)

A) I, II
B) II, IV
C) III, IV, V
D) II, III, IV
E) I, IV, V

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, aktif metil vericisi olan S-adenozil metiyoninin (SAM) kullanıldığı başlıca metillenme reaksiyonları ile amino asit türevi bazı bileşiklerin bilinmesidir.

- **Glutatyon;**
  - ✓ Bir **tripeptit** (γ-glutamil-sisteinil-glisin) olup **glutamat, sistein** ve **glisin**den oluşmaktadır.
  - ✓ **Glutatyonun rol aldığı başlıca olaylar**; **antioksidan** savunma sistemi, yabancı bileşik ve ağır metallerin (kurşun, civa ve arsenik vb) **detoksifikasyonu, immun savunma** sistemi, **prostaglandin sentezi** ve gama glutamil döngüsü ile **amino asitlerin plazma membranından taşınması** gibi olaylar sayılabilir.
- **Fosfatidilkolin;**
  - ✓ **Safra yapısında** yer alan başlıca **fosfolipittir.**
  - ✓ Kolin esansiyel bir amino asit olan **metiyoninden** elde edildiği için tekrar kullanılabilmesi önemlidir.
  - ✓ **Fosfatidilkolin,** karaciğerde **fosfatidilserinden sentezlenebilmekte**dir.
  - ✓ Fosfatidilserin, kofaktör olarak **pridoksal fosfatı** kullanan **fosfatidilserin dekarboksilaz ile** once**fosfatidiletanolamine** dönüşür.
  - ✓ Daha sonra fosfatidiletanolamin, **S-adenozil metiyoninin** (SAM) metil vericisi olarak kullanıldığı üç tane metilasyon basamağından geçip **fosfatidilkoline** dönüşür
- **Katekolaminler;**
  - ✓ **Tirozinden** sentezlenir.
  - ✓ Tirozin ilk olarak **tirozin hidroksilaz** ile hidroksile olarak 3,4-dihidroksifenilalanin (**DOPA**) şekline dönüşür.
  - ✓ Bu reaksiyon fenilalaninin hidroksilasyonu reaksiyonuna benzer. Bu reaksiyon **hız kısıtlayıcı aşamayı** oluşturur, enzim merkezi sinir sisteminde, sempatik gangliyonlarda ve adrenal medullada bulunur.
  - ✓ **Dopamin, DOPA'dan dekarboksilasyon ile** oluşur.
  - ✓ Daha sonra bakır içeren **dopamin beta-hidroksilazla** hidroksile olarak **norepinefrine** dönüşür.
  - ✓ **Epinefrin,** norepinefrinden S-adenozil metiyoninin metil vericisi olarak kullandığı bir **N-metilasyon** reaksiyonuyla oluşur. Bu reaksiyonda görev alan **feniletanolamin N-metil transferaz glukokortikoitler tarafından indüklenir.**
- **Kreatin fosfat;**
  - ✓ **Glisin, arjinin** ve **S-adenozil metiyonin**den bir **metil grubunun** katılması ile oluşan kreatin üzerine
  - ✓ **ATP**'den bir fosfat grubunun eklenmesi ile sentezlenir.
- **Metillenmiş ürünlerin**, metabolizmada çok önemli görevleri vardır. **Metil grupları folik asit** veya **S-adenozil metiyoninden aktarılmakta**dır.

24. Kastan karaciğere en sık amonyum iyonu taşıyan amino asit aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1998)

A) Alanin
B) Glutamin
C) Glutamik asit
D) Aspartik asit
E) Glisin

Doğru cevap: A

Soruda, amonyak metabolizması ile ilgili temel bir bigi sorgulanmaktadır.

- **Alanin**, kaslarda glikoliz ile açığa çıkan **pirüvata,** kaslarda oluşan **amonyumun (NH_4^+) eklenmesi ile** sentezlenir. Dolaşıma salınan **alanin, karaciğer tarafından** alınıp **tutulur.**
- Karaciğerde alanin karbon iskeleti **yeniden glukoza dönüştürülür** ve tekrar dolaşıma salınır.
- Kaslar glukozu alır ve yeniden enerji kaynağı olarak kullanılır.
- **Kas- karaciğer** arasındaki bu döngüye **alanin-glukoz döngüsü** denir.

25. Aşağıdaki amino asitlerden hangisinin metabolizması yağ asitlerinin beta-oksidasyonuna benzerlik gösterir? (Eylül-1999)

A) Bazik amino asitler
B) Aromatik amino asitler
C) Asidik amino asitler
D) Nötr amino asitler
E) Dallı zincirli amino asitler

Doğru cevap: E

Dallı zincirli amino asitlerin yıkımında açığa çıkan ürünler , yağ asitlerinin yıkımında olduğu gibi yüksek enerjili tiyoester bileşiklerdir (asetil-KoA ve süksinil-KoA). Soruda, bu bilgi sorgulanmaktadır.

- **Lösin, valin** ve **izolösin** katabolizması başlangıçta aynı reaksiyonları ilgilendirir. Sonra her bir amino asit iskeleti amfibolik ara maddelere giden kendine özgü yolu izler. Bu **amfibolik** son ürünlerin doğası herhangi bir amino asitin glikojenik mi (valin), ketojenik mi (lösin) yoksa her ikisi birden mi (izolösin) olduğunu tayin eder.
- İlgili olan reaksiyonların birçoğu, düz ve dallı zincirli yağ asit katabolizması reaksiyonlarına çok benzemektedir.

26. 5- Hidroksi indol asetik asit aşağıdakilerden hangisinin yıkım ürünüdür? (Nisan-1994, Nisan-2001)

A) Noradrenalin
B) Asetilkolin
C) Serotonin
D) Kortizol
E) Kallikrein

Doğru cevap: C

Soruda, triptofandan sentezlenen serotoninin yıkım ürününün bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Serotonin (5-hidroksitriptamin);**
  - ✓ Vücutta, fenilalanin hidroksilaz reaksiyonuna benzer bir reaksiyonla hipotalamus ve beyin sapı nöronlarında, pineal bezde ve de sindirim sistemi kromafin hücrelerinde **triptofandan** sentezlenir.
  - ✓ Ürün, 5-hidroksitriptofan, dekarboksile olarak serotonin oluşur.
  - ✓ Vücutta serotoninin en büyük miktarı **intestinal mukozada** bulunur. Daha az miktarda trombositlerde ve merkezi sinir sisteminde bulunur.
  - ✓ Serotoninin vücutta ağrının algılanması, davranışların normal ve anormal olarak özellikle affektif hastalıklarda düzenlenmesi, uykunun, vücut sıcaklığının ve kan basıncının düzenlenmesi gibi fizyolojik görevleri vardır.
  - ✓ Başlıca yıkım ürünü **5-Hidroksi indol asetik asittir.**

27. Katekolaminlerin oluşumunda rol oynayan amino asit aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1987, Nisan-1990)

A) Triptofan
B) Tirozin
C) Serin
D) Histidin
E) Metiyonin

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, katekolamin sentezinde öncül amino asitin bilinmesidir.

- **Katekolaminlerin sentezi:**
  - ✓ Katekolaminler **tirozinden** sentezlenir.
  - ✓ Tirozin ilk olarak **tirozin hidroksilaz** ile hidroksile olarak 3,4-dihidroksifenilalanin (**DOPA**) şekline dönüşür. Bu reaksiyon fenilalaninin hidroksilasyonu reaksiyonuna benzer. Bu reaksiyon **hız kısıtlayıcı** aşamayı oluşturur, enzim merkezi sinir sisteminde, sempatik ganglionlarda ve **adrenal medulla**da bulunur.
  - ✓ **Dopamin,** DOPA'nın **dekarboksilasyonu** ile oluşur.
  - ✓ Dopamin, **bakırlı** bir enzim olan **dopamin beta-hidroksilaz** ile hidroksile olarak **norepinefrine** dönüşür.
  - ✓ **Epinefrin,** norepinefrinden **S-adenozil metiyoninin** metil vericisi olarak kullandığı bir N-metilasyon reaksiyonuyla oluşur. Bu reaksiyonda görev alan **feniletanolamin N-metil transferaz, glukokortikoitler** tarafından **indüklenir.**

"Katekolamin sentezi" başlıklı şekile bakınız.

28. Tirozin hidroksilaz enzimiyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan-2017 Orijinal)

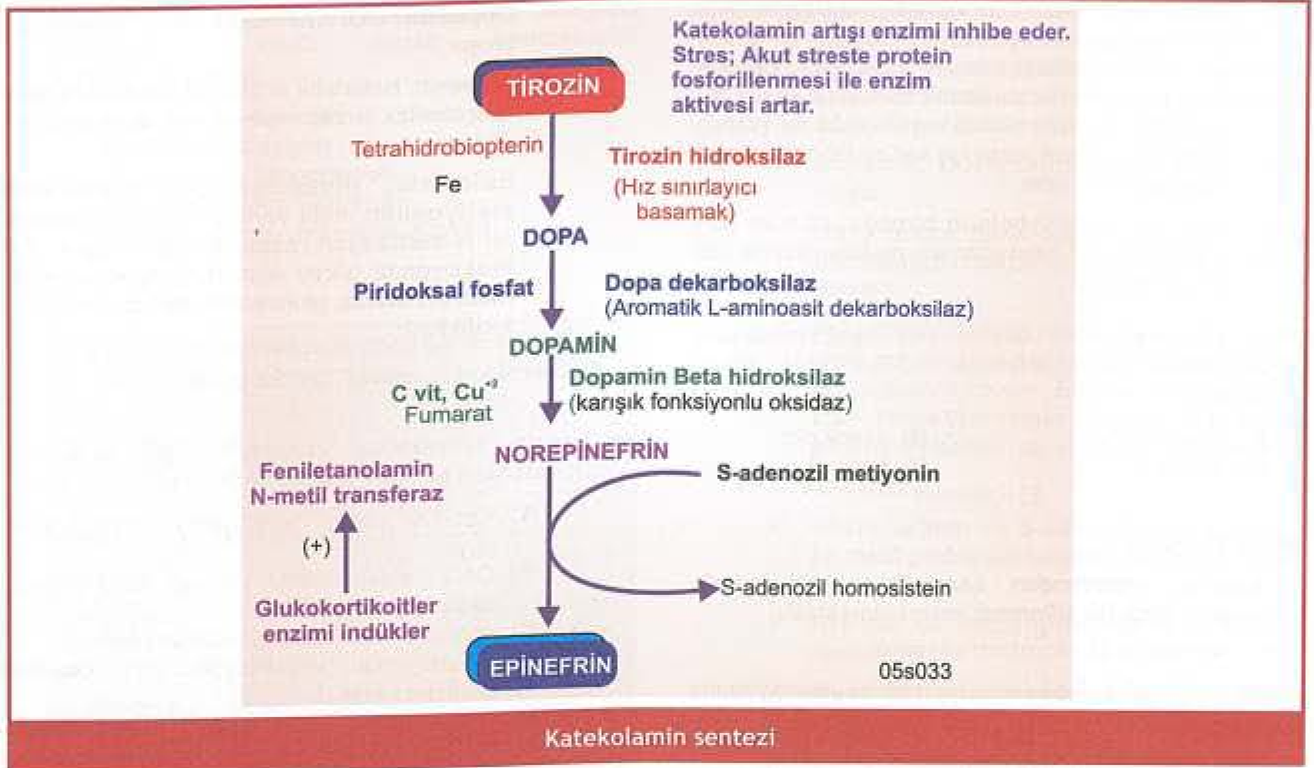
A) Kofaktör olarak tetrahidrobiopterine ihtiyaç duyar.
B) Görev aldığı sentez yolunun hız kısıtlayıcı basamağını katalizler.
C) Katekolaminler tarafından inhibe edilir.
D) Reaksiyonun gerçekleşmesi için moleküler oksijene gerek duyar.
E) Katalizlediği reaksiyonda ürün olarak feniletanolamin oluşturur.

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> I. Koenzimi tetrahidrobiopterindir.
> II. Katekolaminlerle aktive edilir.
> III. Katekolamin sentezinde düzenleyici enzimdir.
> IV. Reaksiyonun ürünü dopamindir.
> V. Enzim moleküler oksijene gereksinim duyar.
>
> **Tirozin hidroksilaz enzimiyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi veya hangileri doğrudur?** (Nisan-2017 BENZERİ)
>
> A) I, II
> B) II, III
> C) I, II, IV
> D) I, III, V
> E) II, IV, V
>
> *Doğru cevap: D*

Katekolamin sentez basamakları sıklıkla sorulan soru başlıklarındandır. Soruda, katekolamin sentezinde görev alan hız kısıtlayıcı enzimin özellikleri sorgulanmaktadır.

- **Katekolaminler tirozinden sentezlenir;**
  - ✓ Tirozin ilk olarak **tirozin hidroksilaz** ile hidroksile olarak 3,4-dihidroksifenilalanin (**DOPA**) şekline dönüşür. Bu reaksiyonda tetrahidrobiopterin kofaktör olarak kullanılır. Bu reaksiyon **hız kısıtlayıcı aşamayı** oluşturur, enzim merkezi sinir sisteminde, sempatik ganglionlarda ve **adrenal medulla**da bulunur.
  - ✓ **Dopamin, DOPA'nın dekarboksilasyonu** ile **oluşur.**
  - ✓ Dopamin, **bakırlı** bir enzim olan **dopamin beta hidroksilaz**la hidroksile olarak **norepinefrine** dönüşür.



Katekolamin sentezi

- ✓ **Epinefrin,** norepinefrinden **S-adenozilmetiyonin**in **metil vericisi** olarak kullandığı bir N-metilasyon reaksiyonuyla oluşur. Bu reaksiyonda görev alan **feniletanolamin N-metil transferaz, glukokortikoitler** tarafından **indüklenir.**

29. Aşağıdaki tepkimelerden hangisini katalizleyen enzimin sentezi kortizol tarafından indüklenir? (Nisan-2006)

A) Fenilalanin → Tirozin
B) Tirozin → Dopa
C) Dopa→ Dopamin
D) Dopamin → Noradrenalin
E) Noradrenalin → Adrenalin

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, katekolamin sentezi ile ilgili çok temel bir bilginin bilinmesidir.

- **Katekolaminlerin sentezi:**
  - ✓ Katekolaminler **tirozinden** sentezlenir.
  - ✓ Tirozin ilk olarak **tirozin hidroksilaz** ile hidroksile olarak 3,4-dihidroksifenilalanin (**DOPA**) şekline dönüşür. Bu reaksiyon fenilalaninin hidroksilasyonu reaksiyonuna benzer. Bu reaksiyon fenilalaninin hidroksilasyonu reaksiyonuna benzer ve kofaktör olarak tetrahidrobiopterin (BH4) gereklidir Bu reaksiyon **hız kısıtlayıcı** aşamayı oluşturur, enzim merkezi sinir sisteminde, sempatik ganglionlarda ve **adrenal medulla**da bulunur.
  - ✓ **Dopamin,** DOPA'nın **dekarboksilasyonu** ile oluşur.
  - ✓ Dopamin, **bakırlı** bir enzim olan **dopamin beta-hidroksilaz** ile hidroksile olarak **norepinefrine** dönüşür.
  - ✓ **Epinefrin,** norepinefrinden **S-adenozil metiyonin**in metil vericisi olarak kullandığı bir N-metilasyon reaksiyonuyla oluşur. Bu reaksiyonda görev alan **feniletanolamin N-metil transferaz, glukokortikoitler** tarafından **indüklenir.**

30. Aşağıdakilerden hangisi dopamin yıkım ürünüdür? (Nisan-2014 Orijinal)

A) Vanililmandelik asit
B) 5 hidroksi indol asetikasit
C) Normetanefrin
D) Homovanilik asit
E) L-dopa

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi katekolaminlerin sentezi sırasında oluşan maddelerden biri <u>değildir</u>?** (Nisan-2014 BENZERİ)
>
> A) DOPA
> B) Dopamin
> C) Norepinefrin
> D) Homovanilik asit
> E) Epinefrin
>
> ***Doğru cevap: D***

Katekolaminlerin sentez ve yıkımı TUS'da sevilen konulardan bir tanesi olup zaman zaman, hem biyokimya hem de farmakolojide sorulmaktadır. Bu sorunun amacı epinefrin ve norepinefrin temel son yıkımı ile dopaminin son yıkım ürününün farklı olduğunun bilinmesidir.

- **Katekolaminlerin sentezi:**
  - ✓ Katekolaminler **tirozinden** sentezlenir.

Proteinler

- ✓ Tirozin ilk olarak **tirozin hidroksilaz** ile hidroksile olarak 3,4-dihidroksifenilalanin (**DOPA**) şekline dönüşür. Bu reaksiyon fenilalaninin hidroksilasyonu reaksiyonuna benzer. Bu reaksiyon fenilalaninin hidroksilasyonu reaksiyonuna benzer ve kofaktör olarak tetrahidrobiopterin (BH4) gereklidir Bu reaksiyon **hız kısıtlayıcı** aşamayı oluşturur, enzim merkezi sinir sisteminde, sempatik ganglionlarda ve **adrenal medulla**da bulunur.
- ✓ **Dopamin,** DOPA'nın **dekarboksilasyonu** ile oluşur.
- ✓ Dopamin, **bakırlı** bir enzim olan **dopamin beta-hidroksilaz** ile hidroksile olarak **norepinefrine** dönüşür.
- ✓ **Epinefrin,** norepinefrinden **S-adenozil metiyonin**in metil vericisi olarak kullandığı bir N-metilasyon reaksiyonuyla oluşur. Bu reaksiyonda görev alan **feniletanolamin N-metil transferaz, glukokortikoitler** tarafından **indüklenir**

- **Katekolaminlerin yıkımı:**
  - ✓ Katekolaminler, **monoamin oksidazın (MAO)** katalizlediği oksidatif deaminasyon ve **katekol-O-metiltransferazın (COMT)** gerçekleştirdiği O-metilasyon ile inaktive edilirler.
  - ✓ Bu iki reaksiyon sırayla olur. MAO reaksiyonunun aldehit ürünleri daha sonra asitlere okside olurlar.
  - ✓ **Norepinefrin** ve **epinefrin**in başlıca yıkım ürünü **vanilmandelik asit (VMA)** iken, **dopamin**in yıkım ürünü ise **homovanilik asit** olup idrarla atılır.

"Katekolamin yıkımı" başlıklı şekile bakınız.

31. Sinir sisteminde inhibitör transmitter olarak rol oynayan gama-aminobütirik asit (GABA), beyinde aşağıdaki amino asitlerin hangisinden sentezlenir? (Eylül-1988, Eylül-1998)

A) Valin
B) Lösin
C) Treonin
D) Glutamik asit
E) Metiyonin

Doğru cevap: D

Soruda, GABA sentezi ile ilgili çok temel bir bilginin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Gama- aminobütirik asit** (GABA), **L-glutamattan dekarboksilasyonla** oluşur. Bu reaksiyonu kofaktör olarak piridoksal fosfatı kullanan **glutamat dekarboksilaz enzimi düzenler.**

32. Spermin ve spermidin sentezinde kullanılan amino asitler aşağıdakilerden hangisinde birlikte verilmiştir? (Eylül- 2002)

A) Serin - Ornitin
B) Metiyonin - Lizin
C) Lizin - Glutamin
D) Serin - Arjinin
E) Metiyonin - Ornitin

Doğru cevap: E

Soruda, poliaminlerle ilgili ayrıntı içeren bir bilgi sorgulanmaktadır.

- Poliaminler olan **spermin ve spermidin; Ornitin** ve **S- Adenozil metiyoninden** sentezlenmektedir. Poliaminler **hücre proliferasyon göstergeleridir.**

"Amino asitlerden sentezlenen önemli bileşikler" başlıklı tabloya bakınız.

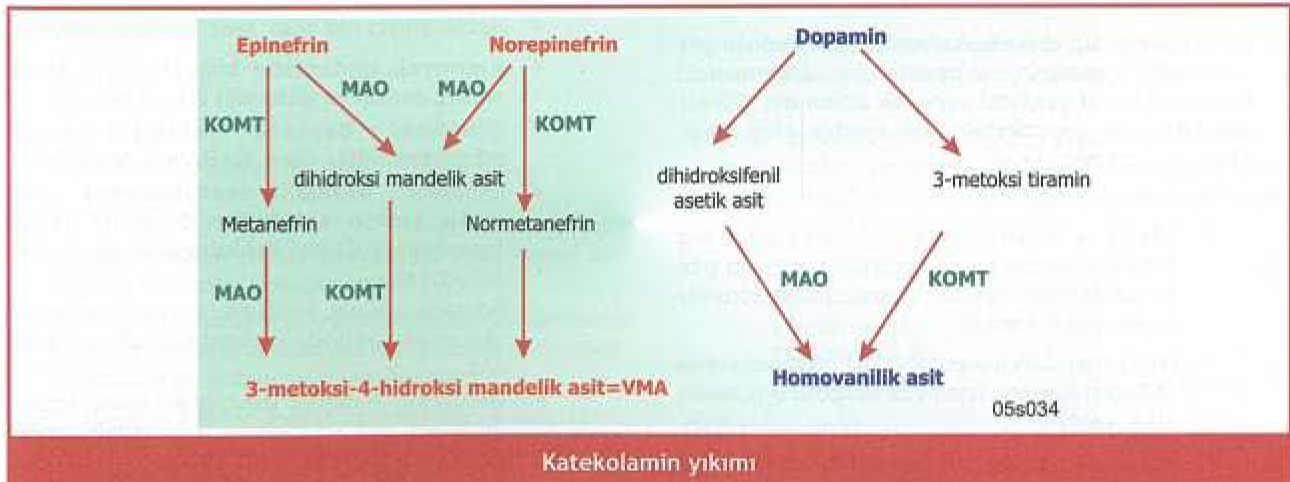
33. Beyinde yüksek derişimde bulunan ve histidin ile GABA'dan oluşan dipeptit aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2003)

A) Homokarnozin
B) Karnozin
C) Anserin
D) Ergotiyonin
E) Histamin

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, homokarnozinin yapısına katılan amino asitlerin bilinmesidir.

- **Homokarnozin;** insan beyninde, histidin ve GABA'dan oluşur. Karnozinden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Karnozin sentetaz tarafından sentezlenir. Serum karnozinaz enzimi tarafından hidrolize edilemez. Homokarnozinozis nadiren görülen bir genetik bozukluk olup, mental gerilik ve ilerleyici spastik parapleji ile birlikte seyreder.



Katekolamin yıkımı

Amino asitlerden sentezlenen önemli bileşikler		
Madde	**Prekürsörü**	**Görevi**
Katekolaminler	Tirozin	Nörotransmitter, hormon
Melanin	Tirozin	Pigment
Tiroksin	Tirozin	Hormon
GABA	Glutamat	İnhibitör nörotransmitter
Melatonin	Triptofan	Hormon
Seratonin	Triptofan	Vazokonstriktör
NAD	Triptofan	Koenzim
Histamin	Histidin	Vazodilatatör
Glutatyon GSH	Glutamat + Sistein + Glisin	Antioksidan
Kreatin-fosfat	Glisin + Arjinin + SAM + ATP	Kaslarda ATP deposu
Spermidin-Spermin	Ornitin + SAM	Membran, nükleik asit vb. poliamin
Putressin	Ornitinden dekarboksilasyonla	Putressin, spermin ve spermidin poliaminler olup hücre proliferasyon göstergeleridir
Karnozin-anserin	Histidin + Alanin = Karnozin Karnozin + SAM = Anserin	Kaslarda?, karnozin koku alma
Porfirin	Süksinil KoA + Glisin	Hem yapısında
Homokarnozin	Histidin + GABA	Beyinde nörotransmiter
Pürin bazları	Glisin+Glutamin+Aspartat + THF+ CO_2	Nükleotid yapısında
Pirimidin bazları	Glutamin+Aspartat	Nükleotid yapısında
Karnitin	Metiyonin + Lizin	Yağ asitlerini sitozolden mitokondriye taşınması
NOT: Bu tablo yer alan amino asit türevi bileşikler RİBOZOMDA SENTEZLENMEZ !!!		

"Amino asitlerden sentezlenen önemli bileşikler" başlıklı tabloya bakınız.

34. Aşağıdaki amino asitlerden hangisinin dekarboksilasyonu sonucu vazodilatör bir madde oluşur? (Nisan-2014 Orijinal)

A) Histidin
B) Arjinin
C) Glutamat
D) Valin
E) Glisin

Doğru cevap: A

Bu soruda amaç, dekarboksilasyon reaksiyonlarıyla vazoaktif aminlerin oluşumunun bilinmesidir. Sorudaki temel çeldirici seçenek arjinindir. Çünkü arjininden de vazodilatatör bir madde olan nitrik oksit sentezlenir.

- **Histamin:**
  - ✓ Allerjik ve inflamatuar reaksiyonlar, gastrik asit salgılanması ve beyinde nörotransmisyon gibi bir çok hücresel cevabın oluşmasından sorumlu bir kimyasal aracıdır.
  - ✓ Histaminin klinik kullanımı yoktur fakat histaminle etkileşen ajanların önemli bir terapötik uygulanım alanı vardır.
  - ✓ **Histamin güçlü bir vazodilatatördür ve histidinden dekarboksilasyonu ile oluşur.**
  - ✓ Allerjik reaksiyonlar veya travma sonucunda mast hücrelerinde salgılanır.
- **Arjinin:**
  - ✓ Çocuklarda yarı esansiyeldir.
  - ✓ Nitrik oksit sentaz enzimi ile **nitrik okside**, karaciğerde arjinaz enzimi ile **üreye** çevirilir.
  - ✓ Bazik amino asitlerden olan arjinin, kreatin fosfat sentezinde'de kullanılmaktadır.
- **Glutamat:**
  - ✓ Asidik amino asit olup, amit formu glutamindir.
  - ✓ **Amonyak glutamatla birleşir** ve glutamin sentaz enzimi ile **glutamin** ortaya çıkar.
  - ✓ **Glutamat beyinde inhibitör etkili nörotransmitter olan GABA'nın öncülüdür.**
  - ✓ **Glutamat, oksidatif deaminasyona giren nadir amino asitlerden birisidir** ve bu reaksiyon **glutamat dehidrogenaz** tarafından katalizlenir.
  - ✓ Böylece **amino asitlerin amino** gruplarının **amonyak şeklinde serbest** kalmasına neden olur.
  - ✓ Glutamat, Aspartat aminotransferaz enzimi ile amino asit katabolizması sırasında amino gruplarını glutamattan okzaloasetata transfer eder ve **aspartat oluşur.**

- **Valin:**
  - ✓ Dallı zincirli aminoasittir.
  - ✓ Hidrofobik, esansiyeldir.
- **Glisin:**
  - ✓ Asimetrik karbon atomu taşımayan, proteinlerin α-heliks yapısına uymayarak, proteinlerin kıvrılmasına yol açan amino asittir.
  - ✓ Kollojen ve elastin yapısında bulunur.
  - ✓ Hem sentezini süksinil-KoA ile başlatır.
  - ✓ Taurin ile birlikte safra tuzlarının, arjinin ve SAM ile birlikte kreatin oluşumunda kullanılır.

35. Aşağıdaki amino asitlerin hangisinin dekarboksilasyonu sonucu, tek basamakla vazodilatatör bir ajan oluşur? (Nisan-1996, Eylül-2003, Nisan-2014 Benzeri)

A) Arjinin B) Histidin
C) Glutamin D) Glisin
E) Aspartat

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, histidinden histamin sentezinin tek bir basamakla ve dekarboksilasyon reaksiyonuyla gerçekleştiğinin bilinmesidir. Sorudaki temel çeldirici "arjinin"dir. Çünkü arjininden de vazodilatatör bir madde olan nitrik oksit oluşur. Ancak arjininden nitrik oksit sentezi tek bir basamak olmadığı gibi, bir dekarboksilasyon reaksiyonu da değildir.

- **Histamin;**
  - ✓ **Vazodilatatör** bir madde olup, histidinden **tek basamakta** ve **dekarboksilasyon ile** oluşur.
  - ✓ Bu reaksiyonu aromatik **L- amino asit dekarboksilaz (Histidin dekarboksilaz)** düzenler.
  - ✓ Aromatik L- amino asit dekarboksilaz, ayrıca dopa'nın, 5-hidroksitriptofanın dekarboksilasyonunu da katalize eder.
  - ✓ Bu dekarboksilaz enzimi, alfa- metil amino asitler (Aldomet vb) tarafından inhibe edilir; bu nedenle, bu amino asitler **antihipertansif maddeler** olarak klinik uygulama alanına sahiptirler.

36. Aşağıdakilerden hangisi kreatin fosfat sentezinde görev almaz? (Nisan-1994, Eylül-2011)

A) Glisin
B) Arjinin
C) ATP
D) Kreatinin
E) S- Adenozil metiyonin

Doğru cevap: D

Soruda, kreatin fosfat sentezi ile ilgili temel bir bilginin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Kreatin, glisinden** ve **arjininin** guanido grubundan ve buna ek olarak **S-adenozil metiyoninden bir metil grubunun katılması ile** sentezlenir.
- **Kreatin ATP' yi fosfat vericisi** olarak kullanarak, kreatin kinaz katalizi ile dönüşümlü olarak fosforile olur ve **kreatin fosfata döner.**
- **Fosfokreatin kasta yüksek enerjili fosfat deposu** olarak görev alır ve **miktarı kas kütlesi ile orantılıdır.**
- Kreatin yıkımı ile oluşan **kreatinin, kreatin fosfatın sentezinde görev almaz.**
- **Kreatin, kreatinine döner ve idrarla** bu şekilde **atılır.** Vücuttan atılan kreatinin miktarı vücudun toplam kreatin fosfat içeriği ile orantılıdır ve toplam kas kütlesini tahmin etmede kullanılır. Kas kitlesi azaldığı zaman (örneğin, paralizi veya müsküler distrofi nedeniyle) idrarın kreatinin içeriği azalır. **Bunun dışında kan kreatinin düzeyindeki artış böbreğin yetersiz çalıştığının da bir göstergesidir.** Çünkü kreatinin normalde hızla kandan uzaklaştırılarak vücuttan atılır.

37. Böbreklerde glomerüler filtrasyona ve tübüler sekresyona uğrayan azotlu bileşik aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2007, Nisan-2010)

A) Kreatin B) Kreatinin
C) Üre D) Karnitin
E) İnülin

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, böbrek fonksiyon testlerinin bilinmedir.

- **Kreatinin klirensi:** Normalde **kreatinin glomerüllerden filtre edilmekte** fakat **çok az (% 7-10) tübüller sekresyona uğramaktadır.** Bu nedenle kreatinin klirens ölçümü glomerüler filtrat hızını (GFR) göstermektedir.
- **Üre**, glomerüllerden filtre olur. Büyük oranda proksimal tübülden pasif difüzyonla geri emilmektedir. Bu yüzden rutinde GFR hızını belirlemede çok tercih edilmez.
- **Karnitin**, yağ asitlerinin sitozolden mitokondri içine geçişine aracılık eder. Glomerüllerden filtre olur ama tübüler sekresyona uğramaz.
- **İnülin**, bir **fruktoz polimeri** olup, **yapısında azot içermez. Glomerüler filtrasyon hızını belirlemede altın standarttır.** Tübüler sekresyon veya reabsorbsiyona uğramaz. Bu yüzden sadece glomerüler filtrasyona uğradığı için GFR hızını belirlemede en güvenilir testtir. Ancak pratikte ekzojen verilen bir madde olduğu için rutinde daha çok kreatinin klirensi kullanılmaktadır.
- Son dönemlerde **sistatin C**'de GFR hızını belirlemede rutine girmiş durumdadır.

38. İdrar kreatini = 72 mg/dL, plazma kreatini = 1 mg/dL olan ve günde 2000 mL idrar çıkışı olan birinin kreatinin klerensi kaçtır? (24 Saat =1440 dk) (Eylül-2013 Orijinal)

A) 1 mL/dk
B) 10 mL/dk
C) 100 mL/dk
D) 10 mg/dL/dk
E) 1000 mg/dL

Doğru cevap: C

Proteinler

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

İdrar kreatini = 72 mg/dL, plazma kreatini = 1 mg/dL olan ve altı saatte 500 mL idrar çıkışı olan birinin kreatinin klerensi kaçtır? (6 Saat =360 dk) (Eylül-2013 BENZERİ)

A) 72 mL/dk
B) 100 mg/dl
C) 100 mL/dk
D) 72 mg/dL/dk
E) 360 mg/dL

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, glomerüler filtrat hızını (GFR) ölçmede kullanılan başlıca yöntemlerin ve kreatinin klirens hesaplamasının nasıl yapıldığının bilinmesidir.

- **Kreatinin klirensi:**
  - ✓ Normalde kreatinin glomerüllerden filtre edilmekte fakat çok az miktarda tübüller sekresyona (%7-10) ve çok az reabsorbsiyona uğramaktadır. Bu nedenle kreatinin klirens ölçümü **glomerüler filtrat hızını (GFR) göstermektedir.**
  - ✓ **Kreatinin klirensi = [Us (idrar kons. mg/dl) x V (idrar hacmi mL/dk)] / Ps (plazma konsantrasyonu (mg/ dl)**
  - ✓ Formülü uygulayıp çıkan sonucu 360'a böldüğümüzde (6 saat 360 dk olduğu için) sonuç **100 ml/dk** olacaktır.
  - ✓ Kreatinin klirensi hesaplanırken yukarıdaki formül kullanılabilir. **Kreatinin klirensi normal değerleri,** hesaplanılan yönteme göre değişmekle birlikte **normal** bir **erkek** için **94-140 ml/dk, kadın** için **72-110 ml/dk** olarak verilebilir.

39. Aspartat, transaminasyon reaksiyonu ile aşağıdaki bileşiklerden hangisine çevrilir? (Nisan-2017 Orijinal)

A) α-Ketoglutarat
B) Okzaloasetat
C) Pirüvat
D) Laktat
E) Propiyonat

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

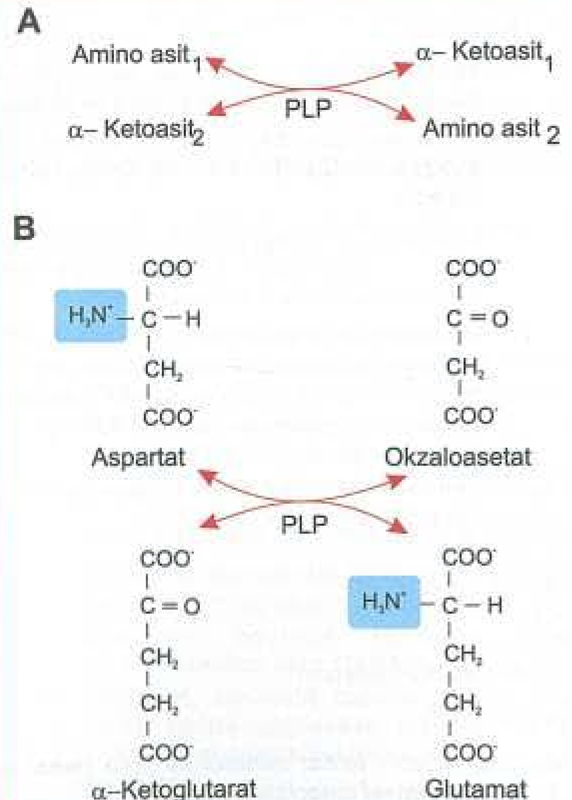
Aşağıda amino asit ve transaminasyon reaksiyonu ile oluşan ketoasit eşlemesi verilmiştir. Hangisi yanlıştır? (Nisan-2017 BENZERİ)

A) Alanin - Pirüvat
B) Aspartat - Okzaloasetat
C) Glutamat - Alfa-ketoglutarat
D) Fenilalanin - Propiyonat
E) Asparajin - Okzaloasetat

Doğru cevap: D

Amino asitlerin karbonhidratlar ve lipitler gibi vücutta depo şekilleri yoktur. Diyetle alınan amino asitler çeşitli protein yapıların sentezine katılırlar. İhtiyaç fazlası olan amino asitler başlıca transaminasyon reaksiyonu ile yıkılırlar. Aspartat transaminaz ve alanin transaminaz reaksiyonları temel transaminaz reaksiyonlarıdır. Bu bağlamda amino asitlerin keto asitlerinin bilinmesi istenmektedir.

- **Okzaloasetat;** aspartat amino asidinin alfa-ketoasitidir. Aspartat aminotransferaz enzimi aspartat amino asitindeki amino grubunu genel amino grubu toplayıcısı bileşik olan alfa-ketoglutarata aktarır ve böylece aspartat okzaloasetata dönerken, alfa-ketoglutarat da glutamat olur. Bu reaksiyonu katalizleyen aspartat aminotransferaz enziminin koenzimi piridoksal fosfattır (Şekil). Aynı zamanda aspartatın amit formu olan asparajinin ketoasiti de okzaloasetattır.
- **Alfa-ketoglutarat;** genel amino grubu toplayıcısı bileşiktir. Glutamatın alfa-ketoasitidir. Glutamat transaminasyon reaksiyonu ile alfa-ketoglutarata çevirlir. Glutamatın amit formu olan glutaminin ketoasiti de alfa-ketoglutarattır.
- **Pirüvat;** alanin amino asitinin alfa-ketoasitidir. Alanin transaminasyon reaksiyonu ile pirüvata döner.
- **Propiyonat;** tek karbon sayılı yağ asitlerinin beta-oksidasyonu sonucu açığa çıkan üç karbonlu bir bileşiktir. Ayrıca valin, izölösin, metiyonin ve treonin amino asitleri metabolize olurken propiyonil-KoA'ya dönüşür. Bu bileşik de önce metilmalonil-KoA'ya ve sonra krebs döngüsünün bir ara maddesi olan süksinil-KoA'ya dönüşür.
- **Laktat;** laktat dehidrojenaz enzimi aracılığıyla pirüvattan sentezlenebilir. Transaminasyon reaksiyonu ile direkt olarak laktata dönebilen bir amino asit yoktur.



Aspartat aminotransferaz reaksiyonu

- **Propiyonat;** tek karbon sayılı yağ asitlerinin beta-oksidasyonu sonucu açığa çıkan üç karbonlu bir bileşiktir. Ayrıca valin, izölösin, metionin ve treonin

amino asitleri metabolize olurken propiyonil-KoA'ya dönüşür. Bu bileşik de önce metilmalonil-KoA'ya ve sonra krebs döngüsünün bir ara maddesi olan süksinil-KoA'ya dönüşür.

40. Aşağıdaki tepkimelerin hangisinde piridoksal fosfat, koenzim olarak görev alır? (Ağustos-2017 Orijinal)

A) Karboksilasyon
B) Defosforilasyon
C) Metilasyon
D) Hidroksilasyon
E) Transaminasyon

Doğru cevap: E

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Aşağıdaki enzimlerden hangisi koenzim olarak piridoksal fosfatı kullanır?** (Ağustos-2017 BENZERİ)
>
> A) Alanin aminotransferaz
> B) Pirüvat karboksilaz
> C) Metiyonin sentaz
> D) Lizil hidroksilaz
> E) Tirozin hidroksilaz
>
> ***Doğru cevap: A***

Piridoksal fosfat, amino asitlerle ilgili reaksiyonları katalizleyen çok sayıda enzimin koenzimi olarak görev yapar. Özellikle ALT ve AST gibi enzimlerin katalize ettiği transaminasyon örnek verilebilir.

- **Vitamin B6**, piridoksin, piridoksal ve piridoksamin için kullanılan ortak bir terimdir. Piridin türevi olan bu maddelerdeki tek farklılık halkadaki fonksiyonel grubun türüdür. Piridoksin başlıca sebzelerde bulunur, oysa piridoksal ve piridoksamin hayvansal gıdalardan alınır. Bu üç bileşikte biyolojik olarak aktif **koenzim** olan **piridoksal fosfatın öncülüdür.**

Piridoksal fosfatın görev aldığı başlıca reaksiyonlar;

- ✓ ALT ve AST gibi enzimlerin düzenlediği **transaminasyon** reaksiyonları
- ✓ DOPA'dan dopamin, glutamattan GABA ve histidinden histamin oluşumu gibi **dekarboksilasyon reaksiyonları**
- ✓ **ALA sentaz**
- ✓ **Sistatiyonin sentaz**
- ✓ **Glikojen fosforilaz** (Kas fosforilazı total vücut B_6 vitamininin % 70-80 kadarını içerir) gibi enzimlerinin düzenlediği reaksiyonlardır.

- **Karboksilasyon reaksiyonlarının** bazılarında koenzim biyotindir. Aktive edilmiş karbondioksitin taşıyıcısı olarak görev yapar. Örnek olarak pirüvat karboksilaz, asetil-KoA karboksilaz, propiyonil-KoA karboksilaz verilebilir.
- Vitamin B12'nin **koenzim** formu **metilkobalamin,** homosisteinden metiyonin sentezinde koenzimdir.
- Lizil oksidaz kollajen sentezinde görev alır. Koenzim olarak bakırı kullanır.
- Tirozin hidroksilaz, katekolaminlerin sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır. Koenzim olarak tetrahidrobiopterini kullanır.

POSTTRANSLASYONEL AMİNO ASİTLER

1. Aşağıdaki amino asitlerden hangisinin tRNA'sı yoktur? (Eylül-1987)

A) Prolin
B) Hidroksiprolin
C) Lizin
D) Fenilalanin
E) Arjinin

Doğru cevap: B

Soruda, TUS'da sıkça sorulan bir başlık yani posttranslasyonel modifikasyonla üretilmiş amino asitlerin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Doğada 300 den fazla amino asit tarif edilmiş olmasına rağmen memeli hücresinde DNA tarafından kodlanan ve protein sentezine katılan 20 amino asit bulunmaktadır.
- DNA'da kodlanmayan fakat diğer 20 amino asitten **posttranslasyonel modifikasyon** ile türetilen amino asitler vardır.
- Bu amino asitlerin kendi tRNA'ları yoktur. Bunlara birkaç örnek verecek olursak; **4-hidroksiprolin, 4-hidroksilizin, 3-metilhistidin, γ-karboksiglutamat, desmozin, izodesmozin.**
  - ✓ **4-Hidroksiprolin, 4-hidroksilizin:** Kollajen gibi fibröz proteinlerin yapısında yer alır. Hidroksiprolin tip I kollajenden olup kemiklerin yıkımında en eski markırlarından biridir.
  - ✓ **γ-Karboksiglutamat:** Faktör II, VII, IX, X, protein C ve protein S gibi K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunda ve fonksiyonu gereği Ca^{++} ile bağlanan diğer proteinlerin (örneğin; kemik proteinlerinden osteokalsin) yapısında yer alır.
  - ✓ **3-Metil histidin:** Miyofibriler proteinler olan aktin ve miyozinin hücre içi yıkımı ile oluşur ve idrarla atılırlar. İdrarda artışı kas harabiyetinin göstergesidir.
  - ✓ **ε-N-metillizin:** Karnitin sentezinde yer alır.
  - ✓ **Desmozin:** 4 adet lizinin birbirine çapraz bağlarla tutunması ile meydana gelir ve elastinin yapısında yer alıp bu moleküle esnekliğini verir.
  - ✓ **β-Alanin:** Koenzim A ve pantotenik asitin yapısında yer alır. Herhangi bir proteinin yapısında yer almaz.
  - ✓ **Taurin:** Safrada safra asitlerinin konjugasyonunda kullanılır
  - ✓ **γ-Aminobütirat (GABA):** Glutamattan oluşan inhibitör etkili bir nörotransmitterdir.
  - ✓ **Selenosistein:** Proteinlerin yapısında seyrek olarak izlenen ve kendine ait tRNA'sı olan, posttranslasyonel modifikasyonla üretilmeyen bir amino asittir. Selenyum taşır ve serin amino asitinden türetilir.

2. Aşağıdakilerden hangisi posttranslasyonel modifikasyon yoluyla sentezlenmez? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Hidroksiprolin
B) Metillizin
C) Hidroksilizin
D) Selenosistein
E) Fosfoserin

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi translasyon esnasında modifikasyonla (ko-translasyon) sentezlenen bir amino asittir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Gama-karboksiglutamat
B) Metillizin
C) Hidroksilizin
D) Metilhistidin
E) Selenosistein

Doğru cevap: E

Selenosisteinin posttranslasyonel olarak değil translasyon esnasında sentezlenen bir amino asit olduğu daha önce de sorgulanmış bir bilgiydi. Bu soru eski bir TUS sorusunun modifiye şeklidir.

- **Selenosistein:** Kendi tRNA'sı olan, **posttranslasyonel** modifikasyonla **üretilmeyen** bir amino asittir. Translasyon esnasında (ko-translasyonel) sentezlenir. Selenyum taşır ve serin amino asidinden türetilir.
- **ε-N-metil lizin: Karnitin** yapısında yer alır.
- **4-hidroksiprolin, 4-hidroksilizin:** Kollajen gibi fibröz proteinlerin yapısında yer alır. Hidroksiprolin tip I kollajen yapısında bol miktarda bulunur ve kemik yıkımının en eski markırlarından biridir.
- Proteinin yapısında bulunan **serin, treonin** ve **tirozin** amino asitlerinin hidroksil gruplarında **fosforilasyon** görülür. **Protein** yapısında **fosforlanan en önemli** amino asit **serindir**.

1. sorunun açıklamasına bakınız...

"Posttranslasyonel amino asitler" başlıklı şekile bakınız.

3. Elastin proteininde bulunan, elastik dokulara dayanıklılık ve elastik özellik kazandıran amino asit türevi yapı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2017 Orijinal)

A) Kreatinin
B) Arjinin
C) Karnitin
D) Prolin
E) Desmozin

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Bağ dokusu proteinlerinde bulunan desmozin hangi amino asit diziliminden oluşur? (Nisan-1990, Nisan-2001, Nisan-2017 BENZERİ)

A) Prolin
B) Lizin
C) Hidroksiprolin
D) Glisin
E) Alanin

Doğru cevap: B

Soruda, TUS'da hem 'desmozin' tarafından elastinin elastikiyetinin verildiği, hem de desmozini oluşturan amino asitin 'lizin' olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

- **Elastin;**
  - ✓ Çapraz bağlarla bağlanmış üç boyutlu bir ağ şeklindedir.
  - ✓ **Kollajenden farklı olarak**, onun gibi **üçlü heliks yapısı yoktur**, **tek tip** elastin vardır ve **karbonhidrat içermez.**
  - ✓ Çapraz bağlar **lizin** içerir. Örneğin; dört ayrı elastin zincirinden gelen dört ayrı lizil kalıntısı birleşerek **desmozin** bağını meydana getirir. Bu bağlar bağ dokusuna esnekliğini verir.
- **Kreatin;**
  - ✓ **Kreatinine döner ve idrarla bu şekilde atılır.**
  - ✓ Vücuttan atılan kreatinin miktarı vücudun toplam kreatin fosfat içeriği ile orantılıdır ve toplam kas kütlesini tahmin etmede kullanılır.
  - ✓ Kas kitlesi azaldığı zaman (örneğin, paralizi veya müsküler distrofi nedeniyle) idrarın kreatinin içeriği azalır.
  - ✓ **Bunun dışında kan kreatinin düzeyindeki artış böbreğin yetersiz çalıştığının da bir göstergesidir.** Çünkü kreatinin normalde hızla kandan uzaklaştırılarak vücuttan atılır.
- **Karnitin;**
  - ✓ **Yağ asitlerinin mitokondri iç membranından geçmesinde görev alır.**
  - ✓ **Sentezine katılan amino asitler lizin ve metiyonindir.**

"Memeli hücre DNA'sında kodlanan amino asitler ve başlıca özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

4. Glikoproteinler, proteinlerin yapısındaki çeşitli amino asitlere oligosakkaritlerin kovalan bağla bağlanmasıyla oluşur. Kovalan bağ için hidrojenini vermeyen amino asit aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1989)

A) Hidroksilizin
B) Serin
C) Treonin
D) Alanin
E) Asparajin

Doğru cevap: D

Soruda, nonpolar amino asitlerin kimyasal reaksiyonlara katılmadıklarının ve alaninin nonpolar olduğunun bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Glikoproteinler polipeptit iskeletine kovalan bağlı oligosakkarit (glikan) zincirini içeren proteinlerdir.
- **Albümin hariç, insan plazma proteinleri**nin hemen hemen tümü **glikoproteindir.**
- **Serin, treonin** ve **asparagin**, nadiren **hidroksilizin de** fazla hidrojenleri sebebiyle **oligosakkaritlerle bağ yapabilirler.**
- **Alanin** ise böyle bir bağ oluşturamaz.
- Soruda alanin **nonpolar** bir amino asit olduğunu bilmek doğru seçeneğe ulaşmak için yeterlidir. Çünkü, bu tür amino asitler, kimyasal reaksiyonlara katılmayan **nonpolar** bir yan zincir içerirler.

Proteinler

5. Proteinlerin fosforilasyonu sırasında, fosfat grubu alıcısı olarak işlev gören amino asitler aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir? (Nisan-2003)

A) Sistein, Sistin, Metiyonin
B) Tirozin, Serin, Treonin
C) Fenilalanin, Tirozin, Triptofan
D) Lösin, İzolösin, Valin
E) Aspartat, Glutamat, Sistein

Doğru cevap: B

Soruda, TUS'da sıkça sorulan bir başlık yani posttranslasyonel modifikasyon ve önemli bir örneği olan fosforillenen amino asitlerin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Sekonder mesajcı olan cAMP** ve cGMP gibi moleküller aktive olduğunda sitoplazmik bir enzim olan **protein kinazlar aktif hale geçer.**
- Protein kinazların aktif şekli, ATP'den aldıkları fosfor grubunu proteinlerdeki **serin**, **treonin** ve **tirozin** amino asitlerine transferini katalize eder.
- **Bu olay posttranslasyonel modifikasyona** bir örnektir. Fosforillenmiş proteinler de, bazı **hız kısıtlayıcı enzimleri aktive** veya **inhibe edebilirler.**
- Genellikle **epinefrin** ve **glukagon** gibi antiinsülinik hormonların yer aldığı **katabolik süreç** ve **açlıkta görevli enzimler fosforile** olduklarında **aktive olurlar** (Örneğin; hormona duyarlı lipaz, glikojen fosforilaz vb.).
- **İnsülin varlığında** yani **anabolik süreçte** ve **tokluk durumunda görevli enzimler** ise **defosforile** halde iken **aktiftir** (Örneğin; glikojen sentaz, asetil-KoA karboksilaz, pirüvat kinaz ve HMG-KoA redüktaz vb.).

6. Kollajen yapısında yer alan ve idrarla atılımı kemik yıkımının göstergesi olarak kullanılan amino asit aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1990, Eylül-2009)

A) Histidin
B) Hidroksiprolin
C) Glisin
D) Arjinin
E) Sistein

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, kollajen yapısında bulunan ve posttranslasyonel modifikasyonla üretilmiş bir amino asit olan hidroksiprolinin idrarda gösterilmesinin kemik yıkım göstergesi olduğunun bilinmesidir.

- **Kollajen;**
  - ✓ İnsan vücudunda en fazla bulunan proteindir.
  - ✓ Yapısında bulunan her **üç amino asitten** biri **glisindir**.
  - ✓ Prolin, hidroksiprolin ve hidroksilizin kollajenin yapısında bulunan diğer önemli amino asitlerdir.
  - ✓ **Hidroksiprolin** ve **hidroksilizin posttranslasyonel modifikasyonla** oluşmaktadır.
  - ✓ Her biri yaklaşık 1000 amino asitten oluşmuş, üç adet α-zincirinin meydana getirdiği bir sarmal yapıdır.
  - ✓ **Hidroksiprolin** kollajenin **üçlü heliks yapısını sağlamada önemli** bir rol üstlenmektedir.
  - ✓ Kollajen en fazla kemikte bulunduğu için kollajen yıkım ürünlerinin serumda gösterilmesi kemik yıkımının (osteolitik reaksiyonların) göstergesi olarak kullanılabilmektedir.
- **Osteolitik göstergeler;**
  - ✓ Asit fosfataz
  - ✓ İdrar kalsiyumu
  - ✓ İdrar hidroksiprolin
  - ✓ İdrar hidroksilizin
  - ✓ Glikozit-hidroksilizin
  - ✓ C-terminal telopeptit (Crosslaps) (idrar-serum)
  - ✓ Piridinyum çapraz bağları (pyridinium cross-links)
  - ✓ N-terminal telopeptit (Ntx) (idrar).
  - ✓ Son üç bileşik hidroksiprolin düzeylerine göre daha değerli birer göstergedir.
- **Glisin** kollajenin yer almasına rağmen diğer proteinlerin de yapısında bulunduğundan kemik yıkımının bir göstergesi olarak kullanılmaz.

7. Aşağıdakilerden hangisinin idrarla atılımının artması iskelet kası proteinlerinin yıkılımını gösterir? (Eylül-1993, Eylül-2009)

A) Glutamin
B) Metilhistidin
C) Dallı zincirli amino asitler
D) Valin
E) Alanin

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, posttranslasyonel modifikasyonla üretilmiş bir amino asit olan metilhistidinin idrarda gösterilmesinin iskelet kasının yıkım göstergesi olduğunun bilinmesidir.

- **3-Metilhistidin**, kas proteinleri olan **aktin** ve **miyozinin yapısında bulunmaktadır. Kas yıkımında idrarla atılımı** artar.
- **Glutamin**, kanda **amonyağın toksik olmayan taşınma formudur**. Üre döngüsü defektlerinde artar.
- Valin, izolösin ve Lösin gibi **dallı zincirli amino asitlerin** atılımı, **dallı zincirli alfa-ketoasit dehidrojenaz eksikliğinde**, yani **Akçaağaç şurup hastalığında** (Maple Syrupe Urine Disease) **görülür.**

8. Aşağıdaki amino asitlerden hangisi K vitamini bağımlı gama karboksilasyona uğrar? (Eylül-2013 Orijinal)

A) Glutamat
B) Arjinin
C) Histidin
D) Alanin
E) Glisin

Doğru cevap: A

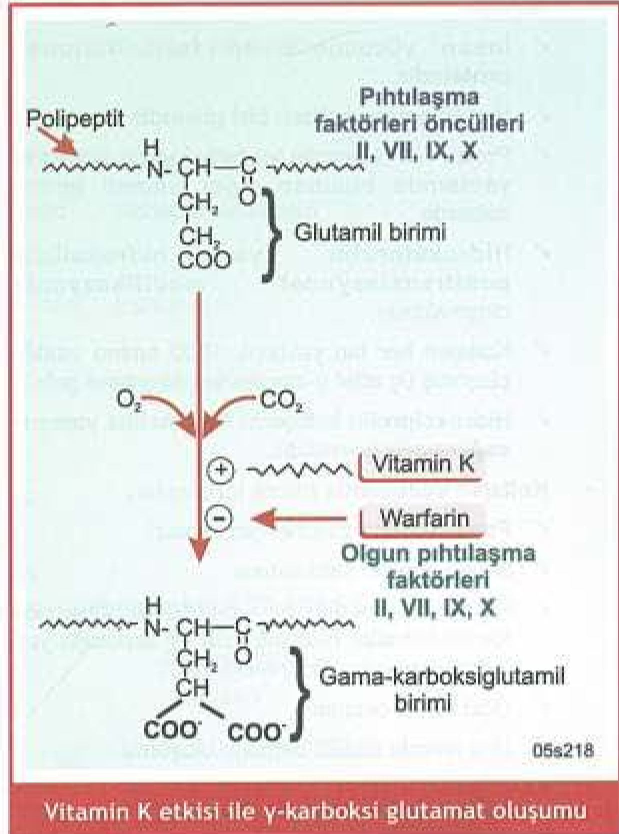
> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunda görev alan amino asit aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-2001, Eylül-2013 BENZERİ)
>
> A) Hidroksilizin
> B) Desmozin
> C) Metilhistidin
> D) Hidroksiprolin
> E) Gama-karboksiglutamat
>
> ***Doğru cevap: E***

Memeli hücre DNA'sında kodlanan amino asitler ve başlıca özellikleri		
Amino Asit	Kısaltmalar	Özellikleri
ALİFATİK		
Glisin	Gly, G	- Asimetrik karbon atomu taşımaz, optik rotasyonu yoktur. - En küçük amino asittir. - Kollajen yapısındaki her üç amino asitten biridir. - Protein zincirlerin kıvrılmasına yol açar. - Kreatin fosfat sentezine katılır. - Glutatyonun yapısına katılır (Glutamat - Sistein - Glisin). - Safra asitlerinin konjugasyonunda rol oynar. - Porfirin sentezine katılan tek amino asittir. - Pürin halka yapısının karbon ve azot kaynağıdır.
Alanin	Ala, A	- Keto asiti pirüvattır.
Valin	Val, V	- Dallı zincirli amino asittir. - Dallı zincirli amino asitler karaciğerde yıkılmazlar.
İzolösin	Ile, I	- Dallı zincirli amino asittir. - İki asimetrik karbon atomu taşımaktadır. - Ketojenik ve glukojenik bir amino asittir. (fenilalanin, izolösin, tirozin, triptofan) - Karbon iskeleti süksinil-KoA üzerinden TCA döngüsüne girer.
Lösin	Leu, L	- Saf ketojeniktir.
DİKARBOKSİLLİ		
Glutamat	Glu, E	- Asidiktir. - Fizyolojik pH'da net yükü negatiftir. - Keto asiti alfa-ketoglutarattır. - Glutatyonun yapısına katılır (Glutamat - Sistein - Glisin).
Aspartat	Asp, D	- Asidiktir. - Fizyolojik pH'da net yükü negatiftir. - Keto asiti okzaloasetattır.
Glutamin	Gln, Q	- Kanda ve beyinde konsantrasyonu en yüksek olan amino asittir.
Asparajin	Asn, N	- N-glikozid bağ yapısına katılır.
BAZİK		
Histidin	His, H	- Bir proteinin yapısına girdiğinde iyonik çevreye göre (+) veya (-) yüklü olabilir. Dolayısıyla tamponlama gücü en belirgin amino asittir. - Tek basamakta dekarboksilasyonu ile histamin sentezlenir.
Arjinin	Arg, R	- Besinsel olarak yarı esansiyeldir. Çocuklarda büyüme döneminde sentezlenebilir. - Arjininden nitrik oksit sentaz enzimi ile nitrik oksit sentezlenir. - Karaciğerde üreye direkt olarak çevrilen tek amino asittir.
Lizin	Lys, K	- Saf ketojeniktir. - Biyotin, karboksilaz enzimlerinin lizin amino asidine prostetik olarak bağlanır. - Karnitinin yapısına katılır (lizin, metiyonin).
AROMATİK		
Fenilalanin	Phe, F	- Hidroksilasyonu ile tirozin sentezlenir. - Ketojenik ve glukojenik bir amino asittir. (fenilalanin, izolösin, tirozin, triptofan). - Fenilalanin hidroksilaz eksikliğinde fenilketonüri görülür.
Tirozin	Tyr, Y	- Hidroksillidir. - Ketojenik ve glukojenik bir amino asittir.
Triptofan	Trp, W	- Tek kodonludur. - Serotonin, melatonin, nikotinik asidin öncülüdür. - Ketojenik ve glukojenik bir amino asittir. - Hartnup hastalığında bağırsak ve böbrekte emilim bozukluğu görülür.
Histidin	His, H	- İmidazol halkası taşır.
KÜKÜRTLÜ		
Metiyonin	Met, M	- Protein sentezini başlatır. - Tek kodonludur (AUG). - ATP'nin adenozil kısmını almasıyla genel metil verici olan S-Adenozil metiyonin sentezlenir. - Karnitinin yapısına katılır (lizin, metiyonin).
Sistein	Cys, C	- Yan zinciri birçok enzimin aktif bölgesinin önemli bir parçası olan sülfidril (-SH) grubu taşır. - Taurinin kaynağı. - Glutatyonun yapısına katılır (Glutamat - Sistein - Glisin).

Sorunun amacı, posttranlasyonel modifikasyonun önemli örneklerinden biri olan gama-karboksiglutamat oluşumu ve bu değişikliğin K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonundaki öneminin bilinmesidir. Posttranlasyonel modifikasyonlar ve özellikle de gama- karboksiglutamat ile ilgili bilgiler sevilen konulardan biri olup sık sık sorgulanmaktadır.

- **Vitamin K ve pıhtılaşmadaki rolü;**
  - ✓ **Başlıca rolü, çeşitli kan pıhtılaşma faktörlerinin translasyon sonrası modifikasyonu** ile ilgilidir.
  - ✓ Bazı pıhtılaşma faktörlerinin glutamik asit birimlerinin karboksilasyonunda koenzim olarak işlev görür.
  - ✓ K vitaminine, **protrombin** ve **kan pıhtılaşma faktörleri VII**, **IX** ve **X**'un, ayrıca **protein C** ve **protein S**' in **karaciğerde aktivasyonu** için gerek duyulur. Bu proteinler inaktif öncül moleküller olarak sentez edilirler.
  - ✓ **Pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu**, glutamik asit birimlerinin vitamin K'ya bağlı bir karboksilasyon reaksiyonu ile **γ-karboksiglutamata (γ-Gla) dönüşümü ile gerçekleşir** (Şekil).
  - ✓ Bu reaksiyon **O_2, CO_2** ve **vitamin K'nın indirgenmiş** formu olan **hidrokinon** şekline ihtiyaç gösterir.
  - ✓ **γ-Gla oluşumu**, yabani bir yoncada doğal olarak bulunan bir antikoagülan olan **dikumarol** ve **vitamin K'nın sentetik bir analoğu** olan **warfarin inhibisyonuna duyarlıdır.**
  - ✓ Sonuç olarak **antikoagülanlar,** K vitaminin indirgenmesinde görev alan **vitamin K epoksi redüktazı inhibe** eder ve **γ-karboksiglutamat oluşumunu engelleyerek** etki gösterirler.
  - ✓ Protrombinin **γ-karboksiglutamat** birimleri **negatif yüklü** grupları nedeniyle **pozitif yüklü kalsiyum iyonları için iyi bir şelatördür**.
  - ✓ Daha sonra **protrombin-kalsiyum kompleksi, trombositlerin yüzeyinde bulunan ve kanın pıhtılaşması için gerekli olan fosfolipidlere bağlanma yeteneği** kazanırlar.
  - ✓ Trombositlere tutunma sonucu protrombinden trombin oluşumunu sağlayan proteolitik dönüşüm hızı artar.
  - ✓ **γ-Karboksiglutamat,** pıhtılaşma işlemiyle ilgili olmayan ve fonksiyonu gereği kalsiyum bağlayan diğer proteinlerde de örneğin **kemikte osteokalsinin aktivasyonunda da görev alır**.

1. sorunun açıklamasına bakınız...



Vitamin K etkisi ile γ-karboksi glutamat oluşumu

9. Kollajenin posttranslasyonel modifikasyonları sırasında glikozil veya galaktozil grupları aşağıdaki amino asitlerden hangisinin yan zincirine eklenir? (Nisan-2015 Orijinal)

A) Alanin
B) Prolin
C) Valin
D) Hidroksilizin
E) Glisin

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Preprokollajen zincirlerinin sentezi
II. N-terminal ve C-terminal propeptitlerin kesilerek kollajen oluşumu
III. Sinyal peptitin kaldırılması
IV. Kovalent çapraz bağların oluşumu
V. Hidroksilasyon-glikozilasyon

Kollajen sentezi sırasında hücre dışında gerçekleşen olaylar hangisinde birlikte verilmiştir? (Nisan-2015 BENZERİ)

A) I, III ve V
B) I, II ve III
C) III ve IV
D) II ve IV
E) II ve III

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, kollajen sentezinin aşamalarının bilinmesidir. Bu konu ile ilgili olarak sentezde, hücre içi ve dışında gerçekleşen olaylardan soru geleceği beklenmektedir.

- **Kollajen;**
  - ✓ **İnsan vücudunda en fazla bulunan proteindir.**
  - ✓ Her **üç amino asitten biri glisindir.**
  - ✓ Prolin, hidroksiprolin ve hidroksilizin kollajenin yapısında bulunan diğer önemli amino asitlerdir.
  - ✓ **Hidroksiprolin ve hidroksilizin posttranslasyonel modifikasyonla** oluşmaktadır.
  - ✓ Kollajen her biri yaklaşık 1000 amino asitten oluşmuş üç adet α-zincirinden meydana gelir.
  - ✓ **Hidroksiprolin** kollajenin **üçlü heliks yapısını sağlamada önemlidir.**
- **Kollajen sentezinde hücre içi olaylar;**
  - ✓ Preprokollajen zincirlerinin sentezi
  - ✓ Sinyal peptitin kaldırılması
  - ✓ Hidroksilasyon-glikozilasyon (**Glikozilasyonda karbonhidratlar **hidroksilizin** ve asparajin yan zinciri üzerinden eklenmektedir.)
  - ✓ Üçlü heliks oluşumu
  - ✓ Uzantılarda disülfit bağların oluşumu.
- **Kollajen sentezinde hücre dışı olaylar;**
  - ✓ **N-terminal ve C-terminal propeptitlerin kesilerek kollajen oluşumu**
  - ✓ **Lizin ve hidroksilizinin oksidatif deaminasyonu ile aldehit formuna dönüşerek (allizin), kovalent çapraz bağların oluşumu** (kollajen fibrilleri arasında kovalent çapraz bağlarda görev alan amino asitler, lizin ve hidroksilizindir.)
- **Alanin:** Alifatik amino asitler arasında yer alan, transaminasyonla pürivattan ouşabilen ve kasta oluşan amonyağın karaciğere taşınmasında rol oynayan aminoasittir.
- **Prolin:** İmino grubu taşıyan, ninhidrin reaksiyonu ile sarı renk oluşturan, α-heliks yapısında kıvrıntılar meydana getiren amino asittir.
- **Valin:** Dallı zincirli, hidrofobik, esansiyel aminoasittir.
- **Glisin:** Asimetrik karbon atomu taşımayan, kollajen ve elastinin yapısında en fazla bulunan, α-heliks yapısında kıvrıntılar meydana getiren amino asittir. Safra tuzu oluşumunda taurin ile birlikte kullanılır. Hem sentezini, süksinil-KoA ile başlatan amino asittir.

"Posttranslasyonel amino asitler" başlıklı şekile bakınız.

PROTEİNLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

1. Aşağıdakilerden hangisi peptit bağının bir özelliği değildir? (Nisan-2001)

A) Kovalan bağdır.
B) Amino ile karboksi gruplarından bir molekül su çıkması ile oluşur.
C) Kısmi çift bağ özelliğine sahiptir.
D) Yapısında atomların serbestçe hareket etmesine izin verir
E) Proteinlerin primer yapısını oluşturur

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, peptit bağının özelliklerinin bilinmesidir.

- Peptit bağı oluşumu ilke olarak bir amino asitin **alfa-amino grubu** ile ikinci bir amino asitin **alfa-karboksil grubu** arasından bir mol su çıkarılması olayıdır.
- **Peptit bağı kısmi olarak çift bağ niteliğine sahip olup hareketli değildir.** Kovalan bağlardır ve genel olarak trans konfigürasyona sahiptir.

2. Aşağıdakilerden hangisi serbest amino asitlerin birbirinden ayrılmasında kullanılan yöntemlerden değildir? (Eylül-2001)

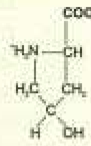
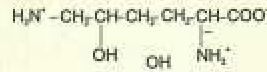
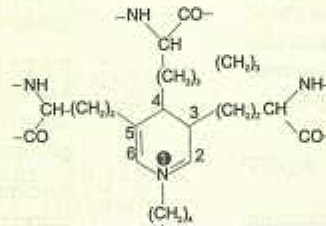
A) İyon değiştirici kromatografi
B) Kağıt kromatografisi
C) İnce tabaka kromatografisi
D) Elektroforez
E) Jel filtrasyon kromatografisi

Doğru cevap: D

Soruda, düz elektroforezin amino asitlerin yapısının belirlenmesinde rolünün olmadığının bilinmesi istenmektedir.

- Bir proteindeki amino asitlerin spesifik bir şekilde ve düz bir zincir halinde meydana getirdikleri yapı polipeptitin omurgasını ve o proteinin primer yapısını teşkil eder.
- **Primer yapının karakteristik bağı, peptit bağıdır.**
- **Edman ayıracı** diyebilinen **fenilizotiyosiyanat, N-terminal amino grubunu** etkileyerek, polipeptit zincirinden her seferinde bir amino asit ayrılmasını sağlar.
- Bütün bu işlemlerle elde edilen **amino asitlerin, peptitlerin analizinde;**
  - ✓ İyon değiştirme kromatografisi
  - ✓ Yüksek voltaj elektroforezi
  - ✓ Jel filtrasyonu
  - ✓ Poliakrilamit jel elektroforezi
  - ✓ İnce tabaka kromatografi
  - ✓ Kağıt kromatografi
  - ✓ Yüksek basınçlı likit kromatografi (HPLC) gibi yöntemler kullanılmaktadır.
- **Düz elektroforez** basit bir yöntem olup **proteinleri ancak albümin, α-1, α-2, ß** ve γ **olmak üzere beş banda ayırır.**
- **Dolayısı ile düz elektroforez ile amino asit yapısı belirlenemez.**

Proteinler

4-Hidroksiprolin		Kollajen ve Jelatin
5- Hidroksilizin		Kollajen ve Jelatin
Tri- Metillizin		Karnitin
3- Metilhistidin		Kas Miyozini
γ-karboksiglutamat		Protrombin,F VII, FIX, FX Protein C ve S Osteokalsin
Desmozin ve İzodesmozin		Elastin

Posttranslasyonel amino asitler

3. **Fizyolojik sıvılarda az çözünen ve daha çok hidrofobik R grubu olan amino asitler içeren yapısal proteinler aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-2011)

A) Globüler proteinler
B) Fibröz proteinler
C) Şaperonlar
D) İmmünglobulinler
E) Protein yapıdaki hormonlar

Doğru cevap: B

Soruda, proteinlerin yapısal şekillerinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Fibröz Proteinler;**
  - ✓ Düz polipeptit zincirleri, lifleri veya tabakalar oluşturacak şekilde tek bir eksen boyunca biri diğerine paralel (ters paralel de olabilir) olarak uzanırlar.
  - ✓ Fibröz proteinler **bağ dokusu** ile **destek dokularının elmanlarını** oluştururlar.
  - ✓ Bu proteinler **suda çözünmezler** (hidrofobik) ve **protein turnoverları yavaş** olup **hareketsiz**dirler.
- **Globüler Proteinler;**
  - ✓ Bir veya daha fazla sayıda polipeptit zincirinin **küresel bir şekil** oluşturmak üzere katlanmaları sonucunda meydana gelirler.
  - ✓ Genellikle **suda çözünebilir** ve **hareketli moleküller**dir.
- **Şaperonlar;**
  - ✓ **Proteinlerin uygun şekilde katlanarak** tersiyer yapılarını oluşturmak için işlev gören özelleşmiş, protein yapıda moleküllerdir.
  - ✓ **Isı şok proteinleri, Ig ağır zincir bağlayıcı protein, kalneksin, kalretikülin** başlıca şaperonlardır.
- **İmmünglobülinler;**
  - ✓ Serumun yanı sıra tükrük, nazal salgılar, ter ve kolostrum gibi vücut sıvılarında da yer alan ve immün savunma sisteminde yer alan suda çözünürlüğü yüksek olan proteinlerdir.

4.

I. Hatalı β-tabakalı yapı oluşumu
II. α-heliks yapının üçlü heliks yapıya dönüşümü
III. β-tabakalı yapının α-heliks ve üçlü heliks yapıya dönüşümü
IV. β-tabakalı yapının açılması
IV. Kuarterner yapının bozulması

Yukarıdaki protein yapının değişimlerinden hangileri amiloidoza neden olur? (Nisan-2015 Orijinal)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız IV
D) I ve II
E) III ve IV

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki hastalıklardan hangisi bir proteinin beta tabaka yapısında hatalı katlanması sonucu, o proteinin dokularda birikmesi nedeniyle oluşur? (Eylül-2008, Nisan-2015 BENZERİ)

A) Diyabet mellitus
B) Diyabet insipidus
C) Kistik fibrozis
D) Osteogenezis imperfekta
E) Amiloidoz

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, amiloidozda protein katlanma bozukluğu olduğu ve problemin beta tabaka yapısında olduğunun bilinmesidir.

- Protein katlanmasındaki hatalardan dolayı oluşan başlıca hastalıklar **amiloidoz** ve **prion hastalıklarıdır**. Yanlış katlanan proteinler genellikle hücrelerce yok edilir. Ancak zaman zaman özellikle de yaşlanma ile beraber bu hatalı katlanmış proteinlerin birikimleri karşımıza çıkar ve çeşitli hastalıklara yol açar.
- **Amiloidoz: β tabaka yapısında anormal agrege olan protein (amiloit) birikimi** ile karakterizedir. Amiloit birikimi dejeneratif (örnek; nöro dejeneratif) hastalıklara yol açmaktadır. Örneğin; Alzheimer hastalığında biriken amiloit plak β tabaka yapısında izlenmektedir.
- **Diyabet meliitus;** insülin eksikliği veya direnci sonucu ortaya çıkar.
- **Diyabet insipitus;** anti diüretik hormon eksikliği sonucu ortaya çıkar.
- **Kistik fibrozis;** klor kanallarının bozulması sonucu ortaya çıkar.
- **Osteogenezis imperfekta;** Tip 1 prokollajeni kodlayan gende bozukluktur.

5. β-amiloid protein düzeyinin artması ve proteinin α-heliksten, β-tabakalı yapıya geçerek beyinde birikimiyle ortaya çıkan hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2016 Orijinal)

A) Wilson hastalığı
B) Alzheimer hastalığı
C) Menkes sendromu
D) Krabbe hastalığı
E) Metakromatik lökodistrofi

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Gaucher hastalığı
II. Alzheimer hastalığı
III. Creutzfelt-Jakob hastalığı
IV. Amiloidoz
V. Tay-Sachs hastalığı

Yukarıda verilen hastalıklardan hangileri beta tabakalı proteinlerin hatalı katlanması ve birikimi sonucu ortaya çıkan hastalıklara örnektir? (Eylül-2016 BENZERİ)

A) I, II ve III
B) II, III ve IV
C) I, III ve V
D) II, IV ve V
E) I, II ve V

Doğru cevap: B

Bu sorunun amacı, Alzheimer gibi hastalıkların beta tabaka yapıda ve anormal şekilde katlanmış proteinlerin birikimi sonucu meydana geldiğinin bilinmesidir.

PROTEİN KATLANMA BOZUKLUKLARI

- **Protein katlanma bozuklukları;**
  - ✓ **Protein katlanmasındaki hatalar**dan dolayı oluşan hastalıklardır.
  - ✓ Yanlış katlanan proteinler genellikle hücrelerce yok edilir. Ancak zaman zaman özelliklede yaşlanma ile beraber bu hatalı katlanmış proteinlerin birikimleri karşımıza çıkar ve çeşitli hastalıklara yol açar.
- **Amiloidoz;**
  - ✓ β-tabaka yapısında anormal agrege olan protein (amiloid) birikimi ile karakterizedir. Amiloit birikimi dejeneratif hastalıklara yol açmaktadır. Örneğin; Alzheimer hastalığında biriken amiloit plak β tabaka yapısında izlenmektedir.
- **Prion hastalıklar;**
  - ✓ **Prionlar, nükleik asit içermeyen proteinler**dir.
  - ✓ **İnsan matür prion proteini** (PrPc) 210 amino asitten oluşan ve 20. kromozomun kısa kolu tarafından kodlanan monomer yapıda bir glikoproteindir.
  - ✓ **Anormal prion proteini (PrPsc) primer yapısı normal** ancak **tersiyer yapısı yanlış** olan bir proteindir.
  - ✓ İnsan matür prion proteini **PrPc alfa-heliks** yapısındadır, anormal prion proteini **PrPsc** ise çoğunlukla **beta- tabakadan oluşmaktadır.**
  - ✓ Organizmaya anormal PrPsc'nin girmesiyle, organizmada üretilen normal PrPc'lerde anormal katlanmaya başlar.
  - ✓ **Lizozomal enzimler**, anormal prion proteini **PrPsc'yi yıkamazlar**.
  - ✓ Hücrede PrPsc birikmeye başlar ve buna bağlı olarak ya **apopitoz** izlenir veya **transmissible spongioform ensefalopatiler** ortaya çıkar.
  - ✓ Nöronlar dejenere olur, glial hücrelerde plaklar şeklinde protein birikimi glial hücreleri büyütür. Hastalarda **progresif demans, ataksi** ve **nörolojik defektler** ortaya çıkar.
  - ✓ Tüm prion hastalıklarının gelişim çok yavaş, fakat hepsi sonuçta fataldir.
  - ✓ İnsanda görülen başlıca **prion hastalıkları;** Kuru, Creutzfeldt-Jakob hastalığı, Gertsmann-Straussler-Scheinker hastalığı ve fatal ailesel insomnia
- **Wilson hastalığı;**
  - ✓ Otozomal resesif olup, **ATP 7B geninde bozukluk vardır.**
  - ✓ Bu gen, bakırın safra yollarına atılmasını ve serüloplazmin yapısına girmeyi sağlayan, **bakır taşıyıcı P tipi ATPaz** adı verilen bir enzimi kodlar.

Proteinler

- ✓ Sonuçta safra ile atılamayan ve serüloplazmin yapısına katılamayan bakır, **başta karaciğer olmak üzere birçok dokuda birikir.**
- ✓ Wilson hastalığında, **serum serüloplazmin düzeyi düşük, dokularda ve idrarla atılan bakır düzeyi ise yüksek** bulunur. Yüksek miktarda bulunan bakır; karaciğer, böbrek, beyin ve gözde (Kayser-Fleischer halkası) birikerek toksik olmakta ve fonksiyon bozukluğuna sebep olmaktadır. Artan bakırın vücud dışına atılabilmesi için **D-penisilamin** gibi şelatlayıcı ajanlar kullanılmaktadır.

- **Gaucher, Tay-Sachs, Krabbe ve Metakromatik lökodistrofi** sfingolipitlerin lizozomlarda yıkımlarının enzim eksikliği nedeniyle defektif olması sonucu meydana gelen lizozomal depo hastalıklarıdır.
- **Menkes sendromu;**
  - ✓ X'e bağlı resesif olan, **erkek bebeklerde ölümle sonuçlanan** bu hastalığa neden olan durum, **ATP 7A genindeki bir bozukluktur.**
  - ✓ Bu gen, **P- tipi bakır taşıyıcı ATPaz** adı verilen, bağırsaklardan bakır emiliminde ve hücre içine bakır taşınmasında görev alan bir enzimi kodlar.
  - ✓ Sonuç olarak **bakır emilimi ve dağılımı yetersiz** olduğu için **plazma ve karaciğer bakır düzeyleri azalmıştır.**
  - ✓ Bakırlı enzimler olan tirozinaz, lizil oksidaz ve dopamin β-hidroksilaz enzimlerinin fonksiyonlarının bozulması neticesinde saç yapısında değişiklikler (kinky hair), depigmantasyon, kollajen ve elastin yapısında bozukluklar görülmektedir.

6. Aşağıdakilerden hangisi, insan prion-ilişkili proteinin özelliklerinden biri değildir? (Nisan-2012)

A) Beyin dokusunda bol bulunması
B) Monomer olması
C) β tabaka bakımından zengin olması
D) Glikoprotein olması
E) Proteazlara duyarlı olması

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, vücutta üretilen alfa heliks yapıdaki prion proteinler ile beta tabaka yapısında olan anormal prion proteinler arasındaki temel yapısal farkın bilinmesidir.

- **Prionlar;**
  - ✓ **Nükleik asit içermeyen** proteinlerdir.
  - ✓ İnsan matür prion proteini (PrPc) 210 amino asitten oluşur ve 20.kromozomun kısa kolunda kodlanır.
  - ✓ **Anormal prion proteini** (PrPsc) **primer yapısı normal** ancak **tersiyer yapısı yanlış** olan bir proteindir.
  - ✓ İnsan matür prion proteini **PrPc alfa- heliks** yapısındadır, **anormal prion proteini PrPsc** ise **beta-tabakadır.**
  - ✓ Organizmaya anormal PrPsc'nin girmesiyle, organizmada üretilen normal PrPc'lerde anormal katlanmaya başlar.
  - ✓ **Lizozomal enzimler, anormal prion proteinini** (PrPsc) **yıkamazlar.**
  - ✓ Hücrede PrPsc birikmeye başlar ve buna bağlı olarak ya **apopitoz** izlenir veya **transmissible spongioform ensefalopatiler** ortaya çıkar.
  - ✓ Nöronlar dejenere olur, glial hücrelerde plaklar şeklinde protein birikimi glial hücreleri büyütür.
  - ✓ Hastalarda **progresif demans, ataksi** ve **nörolojik defektler** ortaya çıkar.
  - ✓ Tüm prion hastalıklarının gelişim çok yavaş, ancak hepsi fataldir.
  - ✓ İnsanda görülen başlıca **prion hastalıkları;**
    - **Kuru**
    - **Creutzfelt-Jakob hastalığı**
    - **Gertsmann-Straussler-scheinker hastalığı**
    - **Fatal ailesel insomnia**

7. Aşağıdakilerden hangisi proteinlerin hatalı katlanması sonrası gelişen bir hastalıktır? (Nisan-2014 Orijinal)

A) Fabry
B) Wilson hastalığı
C) Creutzfeldt-Jakob hastalığı
D) Sistinüri
E) Pompe

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Kuru
II. Creutzfelt-Jakob hastalığı
III. Fatal ailesel insomnia
IV. Amiloidoz

Aşağıda verilen hastalıkların hangilerinde anormal prion protein birikimi söz konusudur? (Nisan-2014 BENZERİ)

A) I, III ve IV
B) II, III ve IV
C) I, II ve III
D) I ve III
E) II ve IV

Doğru cevap: C

Bu soruda, hatalı katlanan proteinlerin hangi hastalıklarda görüldüğünün bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Protein katlanma bozuklukları;**
  - ✓ Protein katlanmasındaki hatalardan dolayı oluşan hastalıklardır.
  - ✓ Yanlış katlanan proteinler genellikle hücrelerce yok edilir. Ancak zaman zaman özelliklede yaşlanma ile beraber bu hatalı katlanmış proteinlerin birikimleri karşımıza çıkar ve çeşitli hastalıklara yol açar.
- **Prion hastalıkları;**
  - ✓ Nükleik asit içermeyen proteinlerdir.
  - ✓ İnsan matür prion proteini (PrPc) 210 amino asitten oluşur ve 20.kromozomun kısa kolunda kodlanır.
  - ✓ **Anormal prion proteini** (PrPsc) **primer yapısı normal** ancak **tersiyer yapısı yanlış** olan bir proteindir.

Proteinler

- ✓ İnsan matür prion proteini **PrPc alfa- heliks** yapısındadır, **anormal prion proteini PrPsc** ise **beta-tabakadır.**
- ✓ Organizmaya anormal PrPsc'nin girmesiyle, organizmada üretilen normal PrPc'lerde anormal katlanmaya başlar.
- ✓ **Lizozomal enzimler, anormal prion proteinini** (PrPsc) **yıkamazlar.**
- ✓ Hücrede PrPsc birikmeye başlar ve buna bağlı olarak ya **apopitoz** izlenir veya **transmissible spongioform ensefalopatiler** ortaya çıkar.
- ✓ Nöronlar dejenere olur, glial hücrelerde plaklar şeklinde protein birikimi glial hücreleri büyütür.
- ✓ Hastalarda **progresif demans, ataksi ve nörolojik defektler** ortaya çıkar.
- ✓ Tüm prion hastalıklarının gelişim çok yavaş, ancak hepsi fataldir.
- ✓ İnsanda görülen başlıca **prion hastalıkları;**
  - **Kuru**
  - **Creutzfelt-Jakob hastalığı**
  - **Gertsmann-Straussler-scheinker hastalığı**
  - **Fatal ailesel insomnia**

- **Fabry hastalığı;**
  - ✓ **α-galaktozidaz** eksikliğine bağlı olarak gelişen **X'e bağlı resesif** kalıtım gösteren, deri lezyonlarının olduğu bir sfingolipidozdur.
  - ✓ **Globozit birikmektedir.**
- **Wilson hastalığı;**
  - ✓ Wilson hastalığı otozomal resesif olup, **ATP 7-B geninde bozukluk** vardır.
  - ✓ Bu gen, **bakırın safra yollarına atılmasını** ve **seruloplazmin yapısına** girmesini sağlayan, **bakır taşıyıcı ATPaz** adı verilen bir **enzimi** kodlar.
  - ✓ Sonuçta **safra** ile **atılamayan** ve **seruloplazmin** yapısına **katılamayan bakır,** başta **karaciğer** olmak üzere **birçok dokuda birikir.**
  - ✓ Wilson hastalığında, **serum seruloplazmin düzeyi düşük, dokularda ve idrarla atılan bakır düzeyi ise yüksek** bulunmuştur.
  - ✓ Yüksek miktarda bulunan **bakır; karaciğer,** böbrek, beyin ve gözde (Kayser-Fleischer halkası) **birikerek toksik** olmakta ve fonksiyon bozukluğuna sebep olmaktadır.
  - ✓ Artan bakırın vücut dışına atılabilmesi için **D-penisilamin gibi şelatlayıcı** ajanlar kullanılmaktadır.
- **Sistünüri;**
  - ✓ Böbreklerde bulunan bir transport sistemi **sistein, ornitin, arjinin** ve **lizin** amino asitlerinin böbrek tubuluslarından **geri emiliminden** sorumludur.
  - ✓ Kalıtsal bir hastalık olan **sistinüride** bu **taşıma sistemi bozuktur** ve idrarda bu dört amino asit görülür.
  - ✓ Sistinüri bireylerde 1/7000 civarında görülür.
  - ✓ Amino asit transportuyla ilgili **en sık olan genetik bozukluklardan** ve **en sık görülen kalıtsal hastalıklardan** birisidir.
  - ✓ Hastalık klinik olarak sistin birikiminin neden olduğu böbrek taşlarının oluşumuyla ve idrar yollarında tıkanıklıkla seyredebilir.
- **Pompe;**
  - ✓ **Tip II glikojen depo hastalığıdır.**
  - ✓ Lizozomal bir enzim olan **α-1,4 glikozidaz (asit maltaz)** enzimi eksiktir.
  - ✓ **Sitozoldeki vakuollerde aşırı miktarda glikojen birikmesi** ile karakterize bir hastalıktır.
  - ✓ Kalp, karaciğer ve kaslar etkilenmektedir.
  - ✓ Glikojen yapısının normal olduğu bu hastalıkta **kan glukoz düzeyi normaldir.**
  - ✓ Ciddi şekilde **kardiyomegalisi** olan hastalar erken çocukluk döneminde kaybedilmektedirler.

KOLLAJEN

1. Kollajende çapraz bağları yapan lizil oksidaz için kofaktör olan hangisidir? (Nisan-1999)

A) Kalsiyum
B) Demir
C) Çinko
D) Mangan
E) Bakır

Doğru cevap: E

Soruda, çapraz bağ oluşumunda görevli bir enzim olan lizil oksidazın kofaktörü sorgulanmaktadır.

- Ekstrasellüler bir enzim olan **lizil oksidaz** kollajendeki bazı lizil ve hidroksilizil kalıntılarını oksidatif olarak deamine eder.
- Sonuçta komşu kollajen moleküllerindeki **lizil** ve **hidroksilizil** kalıntılarıyla birleşerek kovalan çapraz bağlar oluştururlar. Bu da kollajenin daha sağlam olmasını sağlar.
- **Lizil oksidaz,** hem kollajen hem de elastin yapısındaki çapraz bağlarda yer alan lizinlerin birbirine tutunmasını sağlar. Kutis laksa adı verilen genetik hastalıkta lizil oksidaz eksik olup kollajen ve elastin sentezi bozulur.
- **Lizil oksidazın** aktivitesi için kofaktör olarak **bakır** gerekir.

"Esansiyel mikromineraller (iz elementler ve önemi)" başlıklı tabloya bakınız.

2. Kollajen fibrillerinin dayanıklılığını artıran kovalent çapraz bağlanmada, yan zincirleri görev alan amino asitler aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir? (Eylül-2000, Nisan-2009)

A) Prolin - Lizin
B) Hidroksiprolin - Prolin
C) Hidroksilizin - Lizin
D) Glisin - Hidroksilizin
E) Glisin - Hidroksiprolin

Doğru cevap: C

Esansiyel mikromineraller (iz elementler ve önemi)					
Element	İşlevler	Metabolizma	Yetmezlik hastalıkları veya semptomlar	Toksisite hastalığı veya semptomlar	Kaynaklar
Krom	Üç değerli krom "glukoz tolerans faktörünün" bileşenidir		Glukoz intoleransı; kilo alamama		
Kobalt	Sadece vit. B12'nin bileşeni olarak gerekir.		Vit. B12 yetmezliği		Hayvansal orijinli gıdalar
Bakır	Sitokrom oksidaz Süperoksid dismutaz Tirozinaz, Lizil oksidaz Dopamin β-hidroksilaz Mono ve diamino oksidaz	**Albümine** bağlı olarak taşınır.	Anemi (hipokrom mikrositer); malnutrisyon, Menkes sendromuna sekonder	Nadir; Wilson hastalığına sekonder	
İyot	Tiroksin Triiyodotironin bileşeni	Tiroidde tiroglobulin olarak depolanma	Çocuklar: Kretenizm. Erişkinler: Guatr ve hipotiroidi, miksödem	Tirotoksikoz, guatr	İyotlu tuz ve deniz ürünleri
Demir	Hem proteinler; Hemoglobin, Miyoglobin Katalaz, NO sentaz Sitokromlar Triptofan pirolaz	Transferin olarak nakledilir; ferritin veya hemosiderin olarak depolanır, kanama ve atılma uğrayan ölmüş hücreler ile kayba uğrar	Anemi (hipokrom, mikrositer)	Siderozis, herediter hemokromatoz	Demirli pişirme kapları
Mangan	Hidrolaz, dekarboksilaz ve transferaz enzimlerinin kofaktörü. Glikoprotein ve proteoglikan sentezi		İnsanlarda bilinmiyor	İnhalasyon ile zehirlenme psikotik semptomlar ve **Parkinson'a** yol açar	
Molibden	Oksidaz enzimlerinin bileşeni ksantin oksidaz)		Parenteral beslenmeye sekonder		
Selenyum	Glutatyon peroksidaz Tiyoredoksin redüktaz Selenofosfat sentetaz İyodotironin deiyodinaz	Vitamin E ile sinerjik antioksidan	Çinde **Keshan kardiyomiyopatisi**, parenteral beslenme ve protein enerji malnutrisyonuna sekonder	Megadoz takviyesi saç kaybı dermatit ve irritabilite	
Çinko	Laktat dehidrojenaz Karbonik anhidraz DNA ve RNA polimeraz Alkalen fosfataz Süperoksit dismutaz		Hipogonadizm, büyüme yetersizliği, kusurlu yara iyileşmesi, azalmış tat ve koku hassasiyeti, **akrodermatitis enteropatika** ve parenteral beslenmeye sekonder	Gastrointestinal irritasyon, kusma	

Sorunun amacı, kollajen sentezinde çapraz bağ oluşumuna katılan amino asitlerin bilinmesidir.

- **Kollajen;**
  - ✓ **İnsan vücudunda en fazla bulunan proteindir.**
  - ✓ Her **üç amino asitten biri glisindir.**
  - ✓ Prolin, hidroksiprolin ve hidroksilizin kollajenin yapısında bulunan diğer önemli amino asitlerdir.
  - ✓ **Hidroksiprolinvehidroksilizinposttranslasyonel modifikasyonla** oluşmaktadır.
  - ✓ Kollajen her biri yaklaşık 1000 amino asitten oluşmuş üç adet α-zincirinden meydana gelir.
  - ✓ **Hidroksiprolin** kollajenin **üçlü heliks yapısını sağlamada önemlidir.**
- **Kollajen sentezinde hücre içi olaylar;**
  - ✓ Preprokollajen zincirlerinin sentezi
  - ✓ Sinyal peptidin kaldırılması
  - ✓ Hidroksilasyon-glikozilasyon (**Glikozilasyonda karbonhidratlar **hidroksilizin** ve asparajin yan zinciri üzerinden eklenmektedir.)
  - ✓ Üçlü heliks oluşumu
  - ✓ Uzantılarda disülfit bağların oluşumu.

- Kollajen sentezinde hücre dışı olaylar;
  - ✓ **N-terminal ve C-terminal propeptitlerin kesilerek kollajen oluşumu**
  - ✓ **Lizin ve hidroksilizinin oksidatif deaminasyonu ile aldehit formuna dönüşerek (allizin), kovalent çapraz bağların oluşumu** (kollajen fibrilleri arasında kovalent çapraz bağlarda görev alan amino asitler, Lizin ve hidroksilizindir).

3. Prolil hidroksilaz ve lizil hidroksilaz enzimleri, aşağıdaki proteinlerden hangisinin fonksiyonel yapılarının oluşmasında rol oynar? (Aralık-2010)

A) Aktin
B) Miyozin
C) Albümin
D) Pıhtılaşma proteinleri
E) Kollajen

Doğru cevap: E

Soruda, kollajende lizin ve prolinin posttranslasyonel modifikasyona uğramasında görevli olan enzimlerin bilinmesidir.

- **Kollajen** molekülü **sentezlenirken** prolin ve lizin kalıntılarının **hidroksillenmesi** gerekir.
- Bu tepkimeyi **prolil hidroksilaz** ve **lizil hidroksilaz** enzimleri yürütmektedir.
- Normalde **prolil hidroksilaz** enziminin çalışması için, yapısındaki **demir molekülünün indirgenmiş durumda** (ferro) olması gerekir, bunu sağlayan ise **askorbik asittir**.

4. Aşağıdakilerden hangisi kemik yıkımını belirtmekte kullanılan biyokimyasal belirteçlerden biri değildir? (Nisan- 2005)

A) Asit fosfataz
B) Telopeptidaz
C) Hidroksilizin
D) Alkalen fosfataz
E) Hidroksiprolin

Doğru cevap: D

Soruda, görünürde kemik yıkım göstergeleri sorulmakta iken, seçeneğe alkalen fosfatazın konulmuş olması aslında kemik yapım belirtecinin sorgulanmış olabileceğini göstermektedir.

- Osteolitik göstergeler;
  - ✓ Asit fosfataz
  - ✓ İdrar kalsiyumu
  - ✓ İdrar hidroksiprolin
  - ✓ İdrar hidroksilizin
  - ✓ Glikozit-hidroksilizin
  - ✓ C-terminal telopeptit (Crosslaps) (idrar-serum)
  - ✓ Piridinyum çapraz bağları (pyridinium cross-links)
  - ✓ N-terminal telopeptit (Ntx) (idrar).
  - ✓ Son üç bileşik hidroksiprolin düzeylerine göre daha değerli birer göstergedir.
- Osteoblastik aktiviteyi gösterenler;
  - **Kemikte en fazla** bulunan **nonkollajen protein olan osteokalsin**
  - **Total alkalen fosfataz** ve bunun **kemik izoenzimi**
  - **C-terminal** ve **N-terminal prokollajen I**

5. Kemik yapımını gösteren biyokimyasal belirteçler aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir? (Nisan- 2010)

A) İdrar hidroksiprolini, Asit fosfataz
B) İdrar hidroksiprolini, Osteokalsin
C) Osteokalsin, Kemik alkalen fosfatazı
D) Kemik alkalen fosfatazı, Deoksipiridonilin
E) Deoksipiridonilin, İdrar hidroksiprolini

Doğru cevap: C

TUS'da kemik yapım ve yıkım belirteçleri her zaman sorulma potansiyeline sahiptir. Bu sorunun amacı, kemik yapım göstergelerinin bilinmesidir.

- Osteoblastik aktiviteyi gösterenler;
  - ✓ **Kemikte en fazla** bulunan **nonkollajen protein olan osteokalsin**
  - ✓ **Total alkalen fosfataz** ve bunun **kemik izoenzimi**
  - ✓ **C-terminal ve N-terminal prokollajen I**

6. Aşağıdaki kollajen tiplerinden hangisi fibril yapıda değildir? (Aralık-2010)

A) Tip I
B) Tip II
C) Tip III
D) Tip IV
E) Tip V

Doğru cevap: D

Soruda, tip IV kollajenin bazal membran yapısında olduğu ve ağ şeklinde bulunduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

- **Kollajendeki üçlü heliks yapı bazı bölgelerde kesintiye** uğrar. Bu bölgeler Gly-X-Y tekrarlayan dizesi içermez ve **üçlü heliks ve fibröz yapıda olmayan**, globüler bölgeler oluştururlar.
- **Fibriler yapıda olan kollajenler; Tip I, II, III, V, XI**
- **Ağ şeklinde olan kollajenler; Tip IV, VIII, X**
- **Tip IV kollajen glomerüler bazal membranının** önemli bir bileşenidir.

7. Kollajen ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan-2015 Orijinal)

A) İnsan vücudunda çok miktarda bulunan fibröz yapıda bir proteindir.
B) Yapısında bulunan üç polipeptid zinciri birbirleri etrafında dönerek üçlü heliks oluşturur.
C) Tip IV kollajen deride bulunan ana bağ dokusu proteinidir.
D) Polipeptid zincirlerinin yapısında her üç amino asitten biri glisindir.
E) Prokollajendeki prolin ve lizinlerin bir kısmı C vitamini gerektiren bir tepkimeyle hidroksillenir.

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Bazal membran yapısında bulunan başlıca kollajen aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2015 BENZERİ)

A) Tip I
B) Tip II
C) Tip III
D) Tip IV
E) Tip V

Doğru cevap: D

Proteinler

Soruda, tip IV kollajenin bazal membran yapısında olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

- **Kollajen;**
  - ✓ **İnsan** vücudunda **en fazla** bulunan proteindir.
  - ✓ Kollajende bulunan her **üç** amino asitten **biri glisin**dir.
  - ✓ Prolin, hidroksiprolin ve hidroksilizin kollajenin yapısında bulunan diğer önemli amino asitlerdir.
  - ✓ **Hidroksiprolin** ve **hidroksilizin posttranslasyonel** modifikasyonla oluşmaktadır.
  - ✓ Kollajen her biri yaklaşık 1000 amino asitten oluşmuş üç adet α-zincirinden meydana gelir.
  - ✓ **Hidroksiprolin** kollajenin **üçlü heliks yapısını** sağlamada önemlidir.
- **Kollajen sentezinde hücre içi olaylar:**
  - ✓ Preprokollajen zincirlerinin sentezi, sinyal peptidin kaldırılması, hidroksilasyon-glikozilasyon, üçlü heliks oluşumu, uzantılarda disülfit bağların oluşumu.
- **Kollajen sentezinde hücre dışı olaylar:**
  - ✓ Prokollajen yapısından N-terminal ve C-terminal propeptitlerin kesilerek kollajene dönüşüm, **lizin** ve **hidroksilizinin** oksidatif deaminasyonu ile aldehit formuna dönüşerek (allizin) birbirine tutunup **kovalent çapraz** bağlarını oluşturması şeklinde özetlenebilir.
  - ✓ Kollajen fibrilleri arasında **kovalent çapraz** bağlarda görev alan amino asitler; **lizin** ve **hidroksilizin**dir.
  - ✓ Bu amino asitleri birleştirerek **kovalent çapraz** bağları oluşturan enzim **lizil oksidaz** olup kofaktörü **bakır**dır.
  - ✓ Kollajen en fazla kemikte bulunduğu için kollajen yıkım ürünlerinin serumda gösterilmesi kemik yıkımının (osteolitik reaksiyonların) göstergesi olarak kullanılabilmektedir.
- **Kollajen molekülündeki α-helikslerin yapısına göre başlıca kollajenler: Tip I : Deri, kemik,** tendon, aort gibi büyük damarlar ve kornea

  Tip II : Kıkırdak, intervertebral disk ve vitröz cisim

  Tip III : Fetal cilt, kan damarları Tip IV : Bazal membran
- Kollajen sınıflaması bu kadar basit olmayıp, **Harper'a** göre **tip XIX**'a kadar sınıflanır.

HEMOGLOBİN VE MİYOGLOBİN

1. Son 2-3 ay içindeki kan glukoz düzeyi regülasyonunu aşağıdakilerden hangisi gösterir? (Eylül-1990)

A) Glukoz tolerans testi B) Tolbutamit testi
C) Adrenalin testi D) HbA_{1C}
E) Laktik asit testi

Doğru cevap: D

Soruda, HbA_{1C} ye ait çok temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- **HbA_{1C};**
  - ✓ Son **2-3 aylık kan glukoz seviyesinin** çok güzel bir **göstergesi** olup, normal referans değeri % 4,5 – 6,5 arasındadır.
  - ✓ Bu değerde **her % 1'lik artış ortalama** kan şekerinin yaklaşık **30 mg/dl yüksek** seyrettiğini göstermektedir.
  - ✓ **HbA_{1C} son birkaç ayın, fruktozamin** ise **son birkaç haftalık** parametrelerdir.
- **Fruktozamin;**
  - ✓ Son **birkaç haftalık** kan glukoz düzeyini belirlemede kullanılır.
  - ✓ Protein yapısındaki **lizin** amino asitinin ε amino grubunun **nonenzimatik glikasyonu** ile meydana gelen proteinlere verilen addır.
  - ✓ Bu madde **özellikle hemolitik anemi**lerle seyreden **eritrosit ömrünün kısaldığı durumlarda HbA_{1C}'ye kıyasla daha değerlidir.**

2. Kan şekerinin uzun süre yüksek olması durumunda glukozun, proteinlere enzimatik olmayan şekilde bağlanmasına ne ad verilir? (Nisan-2012)

A) Glikozilasyon B) Glikasyon
C) Glukozüri D) Hiperglisemi
E) Hipoglisemi

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, glikozillenme ile glikasyon arasındaki farkın bilinmesidir.

- Soru incelendiğinde **teknik açıdan çok zayıf bir soru** olduğu görülmektedir.
- **Glikasyon;**
  - ✓ **Proteinlerin amino gruplarının glukoz ve diğer indirgeyici şekerlerle enzimatik olmayan,** kendiliğinden gerçekleşen bağlanmasına denir.
  - ✓ Fizyolojik sistemlerde **proteinler** üzerinde kendiliğinden **meydana gelen hasarların en önemli nedenlerden** biridir.
  - ✓ Her ne kadar **glukoz** vücut sıvılarında bulunan **başlıca indirgeyici şeker** ise de, karbohidrat metabolizmasının fosforile ara ürünleri (örn; glukoz-6-fosfat, riboz-5-fosfat ve eritruloz- 4-fosfat) çok **daha etkili glikasyon** ajanlarıdır.
  - ✓ Glukoz ve diğer indirgeyici şekerlere ek olarak, diyetle alınan ya da **lipitlerin peroksidasyonu** sırasında oluşan **reaktif karboniller de protein glikasyonu**na neden olabilir.
  - ✓ Proteinlerin glikasyonu ile oluşan önemli bazı örnekler olarak **fruktozamin** ve **HbA_{1C}** verilebilir.
  - ✓ **Artmış glukoz** konsantrasyonunun bir sonucu olarak diyabet gibi durumlarda glikasyon son ürünleri proteinler üzerinde birikmeye devam eder.

- ✓ Proteinler üzerinde **glikasyon son ürünlerinin birikmesiyle diyabetteki vasküler, renal, retinal** ve **nöral komplikasyon**lar arasında ilişki vardır.
- ✓ **Glikasyona uğramış proteinler**, reseptörler aracılığıyla **inflamatuaar yanıt oluşturarak gen aktivasyonu**na ve bu aktivasyon sonucu **çeşitli inflamatuvar hastalıklara neden olur.**

3. Aşağıdakilerden hangisi hemoglobinin özelliği değildir? (Eylül-1995)

A) Oksijen taşıması
B) Dört adet polipeptit zincir içermesi
C) Allosterik özellik taşıyan bir protein olması
D) Oksihemoglobin eğrisinin hiperbolik olması
E) Miyoglobine göre oksijene afinitesinin az olması

Doğru cevap: D

Hemoglobinin temel özellikleri TUS'da her zaman sorulmaya adaydır. Bu soruda da, hemoglobinin temel özelliklerinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Hemoglobin (Hb);**
  - ✓ Oksijen taşınmasında görevli olup hemoglobin (Hb) yapısında **hem grubu** ve **globin** adlı protein yer almaktadır.
  - ✓ **Hem** yapısında **protoporfirin IX** ve **ferro** (Fe+2) halinde demir bulunur.
  - ✓ Hem yapısındaki **oksijen** molekülü **distal histidin** ile **demir** atomu arasındadır.
  - ✓ Hb dört adet hem grubu taşıdığı için dört oksijen molekülü taşımaktadır.
  - ✓ Miyoglobinden fazla oksijen bağlanma olmasına rağmen, oksijene afinitesi azdır.
  - ✓ **Oksihemoglobin eğrisi sigmoidaldır.**
  - ✓ Hb **akciğerlerde** oksijeni bağlamakta ve **oksi-Hb** oluşmakta, **periferik dokularda** ise oksijeni salıvermekte ve **deoksi- Hb** meydana gelmektedir.
  - ✓ **Deoksi-Hb**'nin **hidrojene ilgisi yüksek** iken, oksijene karşı ilgisi daha azdır ve **T formu** (Taut - gergin) mevcut**tur.**
  - ✓ İlk oksijen molekülünün bağlanması ile birlikte Hb'in yapısı değişir ve R formu (relaks) meydana gelir. Bu formun oksijen molekülüne karşı ilgisi T formuna göre yaklaşık 300 kat daha fazladır.

4. Kas dokusunda oksijeni depolayan protein aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1995)

A) Hemoglobin
B) Miyozin
C) Aktin
D) Miyoglobin
E) Troponin

Doğru cevap: D

Soruda, miyoglobinin temel görevinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Miyoglobin;**
  - ✓ **Alfa heliks** yapısında **tek** bir **polipeptit** zincirinden oluşur.
  - ✓ **İskelet** ve **kalp kası**nda bulunan **miyoglobin, dokulardaki düşük oksijen basıncı**nda bu molekülü çok iyi bir şekilde bağlamakta ve **oksijen depolanmasında** görev almaktadır.
  - ✓ **Oksijene ilgisi** hemoglobinden daha **fazladır.**
  - ✓ Oksijen disosiyasyon **eğrisi hiperboliktir.**
- **Demirin vücuttaki total miktarı;**
  - ✓ **% 65 Hb yapısında**
  - ✓ **% 4 Miyoglobin yapısında**
  - ✓ **% 15-30 Ferritin**
  - ✓ **Hemosiderin** halinde karaciğerde depo olarak bulunur.

5. Eritrositlerde oksijen disosiyasyon eğrisinin sağa kaymasında rolü olan aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan- 1990, Nisan-1999)

A) Gliserol-3- fosfat
B) 2,3-Bifosfogliserat
C) ATP
D) cAMP
E) Glukoz-6-fosfat

Doğru cevap: B

Soruda 2,3-BPG'ın oksijen disosiyasyon eğrisini sağa kaydırdığının bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Dokularda oksijen konsantrasyonu azaldığı zaman, bifosfogliserat mutaz, **glikolizin bir ara maddesi** olan 1,3- bifosfogliserat'ın **2,3-bifosfogliserata çevrilişini arttırır.**
- Glikolizin bir yan ürünü olan ve eritrositlerde yüksek konsantrasyonda bulunan 2,3-bifosfogliserat, periferik dokularda hemoglobin yapısında bulunan histidin ve lizinle birleşir. Bu durum hemoglobinin taut veya deoksiformunu stabilize eder ve periferik dokularda oksijenin geri alınmasını engeller.
- Sonuç hemoglobinin oksijene ilgisi azaldığı için **hemoglobin disosiyasyon eğrisi** sağa kayar.

"Glikolizde 2,3- bifosfogliserat" başlıklı şekile bakınız.

6. Aşağıdaki durumlardan hangisi oksijenin hemoglobine afinitesini azaltır? (Nisan-1995)

A) 2,3-Bifosfoliserat düzeyinin artması
B) 2-Fosfogliserat düzeyinin yükselmesi
C) pH'ın 7. 35'in üstünde olması
D) 1,3-Bifosfogliserat düzeyinin artması
E) pCO2 seviyesinin düşmesi

Doğru cevap: A

Soruda 2,3-BPG'ın oksijen disosiyasyon eğrisini sağa kaydırdığının ve böylece dokularda oksijenin hemoglobine olan afinitesini azalttığının bilinmesi istenmektedir.

- Oksihemoglobin disosiasyon eğrisi**nin** sağa kayması **Hb'nin oksijene ilgisinin azalması** ve **dokulara daha kolay bırakılmasını ifade eder.**
- **Dolayısı ile dokularda** oksijene ihtiyacı arttıran her durum **eğriyi** sağa kaydırır.
- **Eğriyi sağa kaydıran durumlar;**
  - **Asidoz**
  - **pCO_2 artışı**



Glikolizde 2,3- bifosfogliserat

- **Isı artışı**
- **Yüksek rakım**
- **Kronik hipoksi**
- **2, 3-BPG artışı**

7. Eritrositlerde, aşağıdakilerden hangisi glikolizin yan ürünü olarak oluşur? (Eylül-2003)

A) Gliseraldehit-3-fosfat
B) 2- Fosfogliserat
C) 3- Fosfogliserat
D) 1, 3- Bifosfogliserat
E) 2,3- Bifosfogliserat

Doğru cevap: E

Soruda 2,3-BPG'ın glikolizde yan yolla sentezlendiği bilgisi sorgulanmaktadır.

- Dokularda oksijen konsantrasyonu azaldığı zaman, bifosfogliserat mutaz, **glikolizin bir ara maddesi** olan 1,3- bifosfogliseratın **2,3-bifosfogliserata çevrilişini arttırır.**
- **Glikolizin** bir yan ürünü olan **2,3-BPG, eritrositlerde yüksek konsantrasyonda** bulunur.

"Glikoliz" başlıklı şekile bakınız.

8. Hemoglobinin T (taut) formunu stabilize eden molekül aşağıdaki metabolik yolların hangisinde oluşur? (Eylül- 2009)

A) Glikoliz
B) Cori döngüsü
C) Sitrik asit döngüsü
D) Pentoz fosfat yolu
E) Glukoneogenez

Doğru cevap: A

Soruda, oksijen disosiyasyon eğrisini sağa kaydıran ve böylece dokularda oksijenin hemoglobine olan afinitesini azaltan 2,3-BPG'ın glikolizde yan yolla sentezlendiği bilgisi sorgulanmaktadır.

- **Glikolizin** bir yan ürünü olan ve **eritrositlerde yüksek konsantrasyonda** bulunan **2,3-bifosfogliserat**, periferik dokularda hemoglobin yapısında bulunan **histidin** ve **lizinle birleşir.** Bu durum **hemoglobinin taut** veya **deoksiformunu stabilize eder** ve periferik dokularda oksijenin geri alınmasını engeller.
- **Cori döngüsü; kas-karaciğer** arasında gelişir, **laktik asit döngüsü** olarak da bilinir. Kastan salınan laktat karaciğerde glukoza döner ve kana geçer, tekrar kas dokusuna gider. Burada yıkılır, önce pirüvata ve daha sonra laktata çevrilir ve tekrar kana salınır.
- **Sitrik asit döngüsü;** mitokondride gerçekleşir. Kırmızı kürelerde mitokondri olmadığı için gerçekleşmez.
- **Pentoz fosfat yolu; NADPH** ve **riboz-5-fosfat** üretir. NADPH eritrosit membran direncini arttırarak, eritrositleri hemolizden korur. Riboz-5-fosfat nükleotit sentezinde görev alır.
- **Glukoneogenez;** karbohidrat dışı maddelerden glukoz sentezidir. Amino asitler, laktat, gliserol ve propiyonik asit substrat olarak görev alırlar.

9. 2,3-Bifosfogliserat molekülü ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Eylül-2004)

A) Hemoglobin F'ye Hemoglobin A'ya kıyasla daha zayıf bağlanır.
B) Hemoglobini deoksi formunda stabilize eder.
C) Glikolitik yoldaki bir ara üründen sentezlenir.
D) Akciğerlerde hemoglobinin oksijen bağlamasını kolaylaştırır.
E) Deniz seviyesinden yükseldikçe sentezlenmesi artar.

Doğru cevap: D

Soruda, oksijen disosiasyon eğrisini sağa kaydıran ve böylece dokularda oksijenin hemoglobine olan afinitesini azaltan 2,3-BPG'ın temel özelliklerinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **2,3-Bifosfogliserat (2,3-BPG);**
  - ✓ Oksijenin hemoglobine bağlanmasında önemli bir düzenleyicidir.
  - ✓ Konsantrasyonun kabaca hemoglobine eşit olduğu alyuvarlarda miktarca en fazla bulunan organik fosfattır.
  - ✓ **Glikoliz yolundaki** bir ara üründen sentezlenir.
  - ✓ **Yükseğe çıkıldığında, anemiler, kronik akciğer** ve **konjenital kalp hastalıklarında** miktarı artar.
  - ✓ **2,3-Bifosfogliserat**, periferik dokularda **deoksihemoglobin** yapısında bulunan **histidin** ve **lizinle** birleşir.
  - ✓ Bu durum **hemoglobinin taut** veya **deoksiformunu stabilize eder** ve **periferik dokularda oksijenin geri alınmasını engeller.**
- **2,3-BPG'nin görevi** akciğerlerde oksijenin hemoglobine bağlanmasını kolaylaştırmak değil, **periferik dokularda hemoglobinin oksijeni geri almasını engellemektir.**
- **Hemoglobin F, 2 alfa** ve **2 gama** globin zincirinden oluşur. Fetüste ve yeni doğanda bulunur. 2,3-Bifosfogliserat Hb F'e bağlanamaz. **HbF'de** normalde HbA'da bulunan ve 2,3-BPG bağlayan histidin yerine **serin bulunmaktadır**. HbF'in oksijene ilgisi HbA'ya kıyasla daha yüksektir.

Glukoz

Heksokinaz
Glukokinaz
ATP
ADP
Glukoz-6-fosfataz

Glukoz 6-P

Fosfohekzos izomeraz

Fosfofruktokinaz II
(insülin tarafından aktive olur.)

Fruktoz 6-P

Fruktoz-2,6-bifosfat

Fruktoz-2,6-bifosfataz
(glukagon, tarafından aktive olur.)

Fosfofruktokinaz I
ATP
ADP
Fruktoz-1,6-bifosfataz

Fruktoz-1,6-bi-P

Aldolaz A

Dihidroksiaseton-P

Triozfosfat-izomeraz

İODOASETAT ile inhibe olur.

NADH
P_i+NAD$^+$

1,3-bi-Fosfogliserat

Gliseraldehit-3-P

Gliseraldehit-3-P-dehidrojenaz

Gliseraldehit-3-P

P_i+NAD$^+$
NADH

1,3-bi-Fosfogliserat

Gliseraldehit-3-P-dehidrojenaz

Bifosfogliserat mutaz

2,3-Bifosfogliserat

ADP
Fosfogliserat kinaz
ATP

Fosfogliserat kinaz
ADP
ATP

3-Fosfogliserat

3-Fosfogliserat

2,3 Bifosfogliserat fosfataz

Fosfogliserat izomeraz

SODYUM FLORÜR ile inhibe olur.

Fosfogliserat izomeraz

2-Fosfogliserat

Enolaz

Fosfoenol pirüvat

Fosfoenol pirüvat

Enolaz

2-Fosfogliserat

ADP
Pirüvat kinaz
ATP

PEP karboksikinaz

Okzaloasetat

Okzaloasetat

ADP
Pirüvat kinaz
ATP

Pirüvat

Pirüvat karboksilaz

Pirüvat



10. Eritrositlerde, 2,3-bifosfogliseratla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Ağustos-2017 Orijinal)

A) Deoksihemoglobine bağlanır ve oksijene ilgiyi azaltır.
B) Hemoglobinde, pozitif yüklü amino asitlerden zengin bir cebe bağlanır.
C) Kronik hipoksiye cevap olarak eritrositlerde düzeyi azalır.
D) HbF, HbA'ya göre 2,3-bisfosfogliserata daha zayıf bağlandığı için HbF'nin oksijene ilgisi daha fazladır.
E) Glikolizin ara ürünü olan 1,3-bifosfogliserattan sentezlenir.

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi glikoliz esnasında sentezlenen 2,3-bifosfogliseratın özelliklerinden biri <u>değildir</u>?** (Ağustos-2017 BENZERİ)
>
> A) Hemoglobinin taut formunu stabilize eder.
> B) Hemoglobin oksijen disosiyasyon eğrisini sağa kaydırır.
> C) Dokulara oksijen bırakılmasını kolaylaştırır.
> D) HbA'da histidin ve lizin amino asitlerine bağlanır.
> E) Anemik kişilerde eritrositlerdeki seviyesi düşüktür.
>
> *Doğru cevap: E*

Anemilerde ve kronik hipoksemilerde, anaerobik glikoliz metabolizması artar. Glikolizde bir ara ürün olan 1,3- Bifosfogliserat (BPG), 2,3-BPG'ye dönüşür. Soruda 2,3-bifosfogliserata ait temel özellikler sorgulanmıştır.

- 2,3- Bifosfogliserat seviyesinin arttığı durum ... Kronik hipoksi
- 1,3-bifosfogliserat, bifosfogliserat mutaz etkisi ile **2,3-bifosfogliserata (2,3-BPG)** dönüştürülür. **2,3-BPG, glikolizin bir yan ürünü** olup, birçok hücrede çok az miktarlarda bulunurken, **eritrositlerde yüksek konsantrasyonlarda** bulunur. 2,3-BPG, bir fosfataz ile glikolizin bir ara ürünü olan 3-fosfogliserata hidrolize olur.
- **2,3-BPG hemoglobin** yapısındaki **β globin zincirlerinin** yüzeyindeki **histidin** ve **lizine** (bazik amino asitler) bağlanır. Sonuç olarak eritrosit içi 2,3-BPG düzeyinin artması ile birlikte **Hb'in taut formu stabilize** olur. Böylce **Hb'in oksijene ilgisi azalır, eğri sağa kayar.**
- **2,-BPG, Hb F'e bağlanamaz,** çünkü HbF'de normalde HbA'da bulunan ve **2,3-BPG bağlayan histidin** yerine **serin** bulunmaktadır.

11. 2,3- Bifosfogliseratın hemoglobine bağlanırken iyonik bağ oluşturduğu amino asitler aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir? (Nisan-2006)

A) Sistein, Metiyonin
B) Lösin, İzolösin
C) Alanin, Glutamin
D) Lizin, Histidin
E) Tirozin, Triptofan

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, oksijen disosiyasyon eğrisini sağa kaydıran ve böylece dokularda oksijenin hemoglobine olan afinitesini azaltan 2,3-BPG'ın hemoglobinde bağlandığı amino asitlerin bilinmesi istenmektedir.

- 2,3-bifosfogliseratın hemoglobine bağlanırken iyonik bağ oluşturduğu amino asitler... Histidin - Lizin
- Amino asitler içerisinde tamponlama gücü en fazla olan histidindir.
- **Hemoglobin yapısında** yer alan **histidin** ve **lizin** bazik amino asitler olup 2,3- BPG ve hidrojenin bağlanmasında görev almaktadır.

12. Aşağıdakilerden hangisi hemoglobinin oksijene olan afinitesini etkileyen faktörlerden biri <u>değildir</u>? (Eylül- 1997)

A) 3-Fosfogliserat
B) pH
C) pCO_2
D) pO_2
E) 2, 3-Bifosfogliserat

Doğru cevap: A

Soruda, hemoglobin ve oksijenle bağlanmasını etkileyen etkenler sorgulanmaktadır.

- **2**,3-Bifosfogliserat, pCO_2'nin artması, pH'ın düşmesi hemoglobinin **O_2'e afinitesini azaltırken,** pO_2 artışı **afiniteyi artırır.**
- 3-fosfogliseratın hemoglobinin O_2'e afinitesi üzerinde bir **etkisi yoktur.**

13. Hemoglobinin oksijen bağlaması ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Nisan-2008)

A) Hemoglobine oksijen moleküllerinin bağlanması kooperatiftir.
B) Ortamın pH'sı düştükçe hemoglobinin oksijene afinitesi azalır.
C) Ortamda CO_2 arttıkça hemoglobinin oksijene afinitesi artar.
D) 2,3-Bifosfogliserat hemoglobinin oksijene afinitesini azaltır.
E) Hem yapısındaki demir yükseltgendiğinde, hemoglobin oksijen bağlayamaz.

Doğru cevap: C

Soruda, hemoglobin ve oksijenle bağlanmasını etkileyen etkenler sorgulanmaktadır.

- **Oksijen disosiyasyon eğrisini sağa kaydıran etkenler;**
  - ✓ Hb dokularda yüksek pCO_2 basıncına maruz kalıyorsa oksijenin Hb'den ayrılması kolaylaşır. Hb in oksijene ilgisi azalır ve eğri sağa kayar.
  - ✓ Dokularda pH azalması veya yüksek pCO_2 basıncına maruz kalıyorsa oksijenin Hb'den ayrılması kolaylaşır.
  - ✓ Anaerobik glikoliz metabolizmasındaki artma ile bu yolda bir ara ürün olan 1,3-bifosfogliserattan sentezlenen 2,3- bifosfogliserat miktarı da artmaktadır. Eritrosit içi 2,3-BPG düzeyinin artması ile birlikte **Hb'inin oksijene ilgisi azalır** ve **eğri sağa kayar.**

- Her iki halde de Hb'inin oksijene ilgisi azalır ve eğri sağa kayar. Bu etkiye **Bohr etkisi** denir. Bohr etkisi Hb'inin **deoksi** formunun **protonlara ilgisinin** oksi-Hb den **daha fazla** olduğunu gösterir.
- **Hemoglobin** dört oksijen taşıyan fonksiyonel bir proteindir. Her oksijen bağlandığında diğer oksijen molekülünün bağlanması daha kolaylaşır. Hemoglobinin bu özelliğine **kooperative** denir.
- Hem molekülünün yapısındaki **Fe^{+2}** yerine **Fe^{+3}** gelirse oluşan molekül **methemoglobindir.**
- Fe^{+3} tirozin kalıntısı ile güçlü bir kompleks yapar ve Hb'inin O_2 bağlama kapasitesini oldukça düşürürler.
- Hb' deki demirin **okside olması ile Fe^{+3}' ün** 6. pozisyonunda **oksijen yerine su taşınmaktadır.**

14. Karbaminohemoglobin ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Şubat 2018 Orijinal)

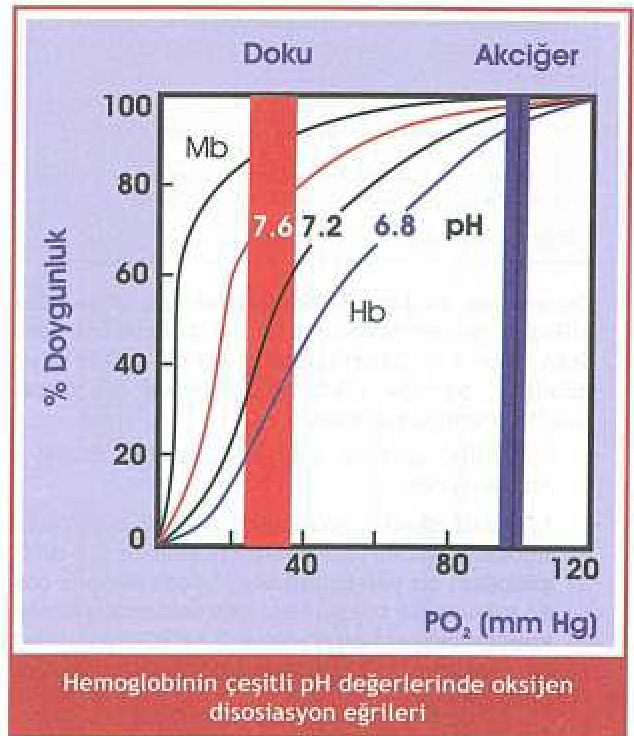
A) Hemoglobin zincirlerinin N-terminal amino gruplarına CO_2 bağlanmasıyla oluşur.
B) CO_2'nin bağlanması, hemoglobinin deoksi (T) formunu stabilize eder.
C) Oksijen disosiyasyon eğrisinin sola kaymasına yol açar.
D) CO_2'nin bağlanması, hemoglobin alt birimleri arasında tuz köprülerinin oluşmasına katkı sağlar.
E) Metabolizma tarafından üretilen CO_2'nin büyük kısmı bikarbonat olarak taşınır.

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıda hemoglobin ile ilgili verilen ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) HbA_{1c}'de glukoz hemoglobinin beta zincirinde valin amino asidinin N-terminal amino grubuna bağlanır.
> B) Karbonmonoksidin bağlanması ile oksijen disosiasyon eğrisi sola kayar.
> C) CO2'in bağlanması ile oksijen disosiasyon eğrisi sağa kayar.
> D) CO2'in bağlanması ile oksi (R) formu stabilize olur.
> E) Metabolizmanın ürettiği CO2'in az bir kısmı hemoglobinle karbaminohemoglobin yapısını oluştururur.
>
> *Doğru cevap: D*

Hemoglobin disosiyasyon eğrisi TUS'da sıkça sorulan klasik konularındandır. Bu soru ayrıntı bilgiler verilerek kompleks hale getirilmek istenmiş aslında temel bir bilgiyi sorguluyor. Soru dikkati ölçen bir sorudur.

- **Karbondioksit,** hemoglobin yapısındaki **amin grupları** ile reaksiyona girerek karbaminohemoglobini (CO2Hb) oluşturur. Karbondioksitin hemoglobinle olan bu birleşimi gevşek bir bağ ile oluşan geri dönüşümlü bir reaksiyondur.
- **Yüksek pCO2** basıncına maruz kalındığı durumda oksijenin Hb'den ayrılması kolaylaşır.
- Her iki halde de Hb'nin oksijene ilgisi azalır ve **eğri sağa** kayar. Bu etkiye **Bohr etkisi** denir. Bohr etkisi Hb'nin **deoksi formu**nun **hidrojen iyonlarına** ilgisinin **daha fazla** olduğunu açıklar.
- Deoksi-Hb'nin **hidrojene ilgisi yüksek** iken, oksijene karşı ilgisi daha azdır ve T formu (Taut-gergin) mevcuttur. **T formu** (gergin) hemoglobinin deoksi formudur. Hemoglobinin oksijene afinitesi düşüktür. İlk oksijen molekülünün bağlanması ile birlikte Hb'nin yapısı değişir ve R formu (relaks) meydana gelir. **R formu** (gevşek) hemoglobinin yüksek oksijen afiniteli şeklidir. Oksijenin hemoglobine bağlanması αß dimerleri arasındaki bazı iyonik ve hidrojen bağlarını koparır ve yapıyı gevşek (R) forma dönüştürür. Bu formun oksijen molekülüne karşı ilgisi T formuna göre yaklaşık 300 kat daha fazladır.
- **HbA_{1c}'de** glukoz hemoglobinin beta zincirinde valin amino asidinin N-terminal amino grubuna bağlanır.
- **Karbonmonoksit** bağlanmasıyla oksijen disosiasyon eğrisi sola kayar. Hiperbole benzeyen bir eğri oluşur.



Hemoglobinin çeşitli pH değerlerinde oksijen disosiasyon eğrileri

15. Diğer etkenlerin sabit kalması koşuluyla aşağıdaki pH değerlerinin hangisinde hemoglobinin oksijenle saturasyonu <u>en fazladır</u>? (Eylül-2005)

A) 7,6
B) 7,4
C) 7,2
D) 7,0
E) 6,8

Doğru cevap: A

Soruda, alkalozun oksijen disosiasyon eğrisini sola kaydıran bir etken olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- **Alkaloz** (pH'nın artışı) **hemoglobinin oksijene olan ilgisini arttırır**. Sonuç olarak hemoglobinin oksijene ilgisi yüksektir, **oksijenle doygunluğu en fazla olup, eğri en soldadır**.

Proteinler

16. Hemoglobin ve miyoglobindeki Hem grubunun, oksijeni tersinir olarak bağlayabilmesi için demirin hangi oksidasyon düzeyinde olması gerekir? (Nisan-2007)

A) Fe^{0}
B) Fe^{+}
C) Fe^{+2}
D) Fe^{+3}
E) Fe^{+4}

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, hemoglobin ve miyoglobine oksijen bağlanmasında temel bir bilgi, yani demirin oksidasyon düzeyinin bilinmesidir.

- **Hemoglobin** ve **miyoglobin, demir içeren hem-proteinleridir.**
- **Hem** yapısında **protoporfirin IX ve ferro** (Fe^{+2}) halinde demir bulunur.
- Hem yapısındaki **oksijen** molekülü **distal histidin** ile +2 değerlikli **demir** atomu arasındadır. Hb dört adet hem grubu taşıdığı için dört oksijen molekülü taşımaktadır.
- Hem molekülünün yapısındaki ferro (Fe^{+2}) demir yerine ferri (Fe^{+3}) demir gelirse, oluşan molekül **methemoglobindir.**
- Fe^{+3}, tirozin kalıntısı ile güçlü bir kompleks yapar ve Hb'inin oksijen bağlama kapasitesi düşer. Methemoglobin, oksijen **yerine su taşımaktadır.**
- Sitokromlarda bulunan demir atomunun oksidasyon ve redüksiyonu biyolojik fonksiyonları (elektron transportu) için önemlidir. **Fakat miyoglobin** ve **hemoglobindeki demirin oksidasyonu** (Fe^{+2}'den Fe^{+3}'e dönüşümü) **biyolojik aktivitelerini bozar.**

17. Yapısındaki farklı alt birim nedeniyle 2,3-bifosfogliserata afinitesi düşük olan ve böylece oksijeni daha sıkı bağlayan hemoglobin aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2009)

A) Methemoglobin
B) Fetal hemoglobin
C) Hemoglobin A1C
D) Oksihemoglobin
E) Hemoglobin S

Doğru cevap: B

Soruda, hemoglobin F'in oksijene ilgisinin yüksek olduğu sorgulanmaktadır.

- **HbF;**
  - ✓ Gama zincirindeki H21 kalıntısının **His yerine Ser** olması ve 2,3- BPG ile bir tuz köprüsü oluşturamaması nedeni ile **2,3-BPG, fetal hemoglobine erişkin hemoglobine kıyasla daha zayıf bağlanır.**
  - ✓ Dolayısıyla 2,3-BPG'ın, HbF'in T formunun kararlı hale getirilmesi üzerine daha az etkisi vardır. **Böylece Hb F oksijeni daha sıkı bağlar.**
- **Methemoglobin;**
  - ✓ Miyoglobin ve hemoglobinin ilaçlar, hidrojen peroksit, serbest radikaller gibi oksidanlarla **Hem kısmının yapısındaki demirin ferrik (Fe+3) hale oksidasyonu** sırası ile metmiyoglobin ve methemoglobin (Met-Hb) oluşturur.
  - ✓ Bu okside proteinler **oksijen bağlayamaz.**
  - ✓ Hb demirinin bu anormal oksidasyonu eritrositlerde var olan **NADH-sitokrom b5 redüktaz** enzimi ile düzeltilir.
  - ✓ Yenidoğanda eritrositlerin met-Hb'ni indirgeyici kapasitesi erişkinlerin yarısı kadardır. Bu nedenle yenidoğanlar met-Hb oluşturan bileşiklerin etkisine çok daha fazla maruz kalırlar.
- **Hb A_{1C};**
  - ✓ HbA bir heksozun **nonenzimatik** ve **kovalent** olarak eklenmesi ile modifiye olabilir.
  - ✓ Hb A_{1C} glikolize Hb'lerin **en sık formudur** (β zincirinin N-terminal **valin** ve **lizin** gruplarına bağlanır).
- **Oksihemoglobin;**
  - ✓ Hemoglobin O_2'i akciğerlerden dokuya, CO_2 ve protonu dokulardan akciğere taşıyabilir.
  - ✓ Ayrıca Hb'nin oksijen bağlama kapasitesi allosterik efektörlerin bağlanması ile düzenlenir.
  - ✓ Hb'nin **deoksi formuna "T" veya taut (gergin) form** denir.
  - ✓ **T formu** Hb'nin oksijene **ilgisi düşük** olan formudur.
  - ✓ Hb'ne O_2 bağlanması dimerler arasında bazı iyonik ve hidrojen bağlarının yıkılmasına neden olur. Bunun sonucunda polipeptit zincirlerinin daha fazla hareket özgürlüğüne sahip olduğu **"R" veya relaks formu** denen yapı ortaya çıkar.
  - ✓ **R formu** Hb'nin oksijene **ilgisinin yüksek** olduğu formdur.
- **Orak hücreli anemi;**
  - ✓ Bir varyant Hb oluşumu nedeniyle ortaya çıkan ve **en sık rastlanılan hemoglobinopati**dir.
  - ✓ OR kalıtımla aktarılır.
  - ✓ HbS'de iki normal α globulin zinciri ve **6. pozisyondaki glutamatın yerine valin** amino asitinin geçtiği iki mutant **β globulin zinciri bulunmaktadır (βs).**
  - ✓ **Elektroforezde HbS** anoda doğru **HbA**'dan **daha yavaş göç etmekte**dir.
  - ✓ Hastalarda **% 2-20 oranında HbF** ve **% 2-4 oranında HbA** bulunur. Geri kalanı HbS'dir.
  - ✓ Ömür boyu hemolitik anemi, ağır krizler, enfeksiyonlara yatkınlık ve dolaşım bozuklukları ile karakterizedir.
  - ✓ Oraklaşmayı artıran faktörler: yüksek irtifa, basıncı azalmış uçak kabininde seyahat etmek, artmış CO_2 konsantrasyonu, azalmış pH ve eritrositlerde 2,3 -BPG konsantrasyonunun artması gibi hemoglobin oksijen disosiasyon eğrisini sağa kaydıran nedenlerdir.

18. Aşağıdaki hemoglobinlerin hangisinde oksijenin hemoglobine bağlanması <u>değişmez</u>? (Nisan-2010)

A) Sülfohemoglobin
B) Fetal hemoglobin
C) Methemoglobin
D) Glikozile hemoglobin
E) Karboksi hemoglobin

Doğru cevap: D

Soruda, hemoglobin çeşitlerinin oksijenle olan ilişkileri sorgulanmaktadır.

- **Glikozile hemoglobin (HbA_{1C});**
  - ✓ Hemoglobin A'nın **glukoz ile birleşmiş hali** olup glukozun hemoglobine bağlanmasının **oksijenin hemoglobine bağlanması üzerine** herhangi bir **etkisi bulunmamaktadır**.
  - ✓ Hb A1C hemoglobindeki **valin** ve **lizin**in serbest amino gruplarına glukozun **non-enzimatik bağlanmasıyla** **(glikasyon)** oluşur.
  - ✓ Bağlanma irreverzibldır ve bağlanma hızı ortamın glukoz konsantrasyonu ile orantılıdır.
- **Sülfhemoglobin;**
  - ✓ Genellikle kükürt içeren ilaçlar örneğin sülfonamit, sülfosalazin vb etkisiyle oluşabilen bir hemoglobin formudur.
  - ✓ **Sülfür** molekülünün **hem demirine irrevezibl bağlanması** ile oluşur ve bu durumda **oksijen hemoglobine bağlanamaz**.
- **Fetal hemoglobin;** 2 alfa ve 2 gama globin zincirinden oluşur, oksijene afinitesi hemoglobin A'dan daha fazladır.
- **Methemoglobinde,** hem demiri ferri (Fe^{+3}) halde olup oksijen bağlayamaz.
- **Karboksihemoglobin;** karbonmonoksitin hem demirine bağlanması ile oluşur. Bu durumda hemoglobinin oksijene afinitesi artar.

19. Hemoglobindeki hem demirine oksijenden daha yüksek afiniteyle bağlanan moleküller aşağıdakilerden hangisinde birlikte verilmiştir? (Nisan-2015 Orijinal)

A) FeO ve CO
B) SO2 ve CO
C) NO2 ve CO2
D) CO ve NO
E) CO2 ve NO

Doğru cevap: D

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> Aşağıdakilerden hangisi hemoglobine bağlanan bir ligand değildir? (Eylül-2011, Nisan-2015 BENZERİ)
>
> A) Amonyak
> B) 2,3-Bifosfogliserat
> C) Nitrik oksit
> D) H^+ iyonları
> E) Karbonmonoksit
>
> *Doğru cevap: A*

Hemoglobinin başlıca önemli fonksiyonlarının bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Dokularda pH azalması veya yüksek pCO2 basıncına maruz kalındığı durumda **oksijenin Hb'den ayrılması kolaylaşır**. Her iki halde de hemoglobinin oksijene ilgisi azalır ve **eğri sağa kayar**.
- Bu etkiye Bohr etkisi denir. **Bohr etkisi Hb'in deoksi formunun hidrojen iyonlarına ilgisi**nin **daha fazla** olduğunu açıklar.
- Sonuç olarak hemoglobinin iki önemli görevi bulunur; **dokuları oksijenlendirmek** ve **tamponlama** sağlamak.
- Anemilerde ve kronik hipoksemilerde, anaerobik glikoliz metabolizması artar. Glikolizde bir ara ürün olan 1,3- bifosfogliserat (BPG), 2,3-bifosfogliserata dönüşür.
- **2,3- BPG**, hemoglobin yapısındaki β globin zincirlerinin yüzeyindeki **histidin** ve **lizine** (bazik) **bağlanır**.
- Sonuç olarak eritrosit içi 2,3-BPG düzeyinin artması ile birlikte Hb'in taut formu stabilize olur ve Hb'in **oksijene ilgisi azalır, eğri sağa kayar**.
- **Karbonmonoksit (CO);**
  - ✓ Hemoglobin (Hb) yapısında yer alan **hem demirine sıkıca bağlanır** ve **Karboksi-Hb** meydana gelir.
  - ✓ **Hb'in CO'e ilgisi** oksijene olan ilgisinden **220 kez daha fazladır**.
  - ✓ Ortamdaki çok düşük bir konsantrasyondaki CO bile, karbonmonoksi Hb oluşmasına ve **eğrinin sola kaymasına** sebep olur.
  - ✓ Hiperbole benzeyen eğri meydana gelir. Böylece **oksijenin dokulara bırakılması güçleşir**.
  - ✓ %60'ın üzerinde karboksi-Hb konsantrasyonları fataldir.
  - ✓ **CO zehirlenmesinin tedavisinde** CO dissosiyasyonunu kolaylaştıran **oksijen uygulanır**.
- **Hemoglobin;**
  - ✓ Oksijen, karbondioksit, karbonmonoksit ve hidrojen dışında aynı zamanda **nitrik oksiti de taşıyabilmekte**dir.
  - ✓ **Karbon monoksit** ve **nitrik oksit** gibi küçük moleküller hemoglobin yapında yer alan **hem demirine, oksijene kıyasla** çok **daha büyük bir afinite ile bağlanır**lar.
- **Sülfhemoglobin;**
  - ✓ Genellikle **kükürt içeren ilaç**lar örneğin sülfonamid, sülfosalazin vb. **etkisiyle oluşabilen hemoglobin** formudur.
  - ✓ Sülfür veya sülfat molekülünün **hem demirine irrevesibl bağlanması** durumunda **oksijen hemoglobine bağlanamaz**.
- **Amonyak vücutta başlıca üç şekilde taşınır**;
  - ✓ **Karaciğerde** üre döngüsüne katılarak **üreye döner**.
  - ✓ **Glutamat ile birleşerek glutamine** döner.
  - ✓ Ayrıca kaslarda **pirüvat ile birleşerek alanine** döner.
  - ✓ Sonuç olarak **hemoglobinin amonyağın taşınmasında fizyolojik bir rolü yok**tur.
- **Hemoglobin,** oksijen, karbondioksit, karbonmonoksit ve hidrojen dışında aynı zamanda **nitrik oksiti de taşıyabilmekte**dir.
- ****Karbon monoksit** ve **nitrik oksit** gibi küçük moleküller hemoglobin yapında yer alan **hem demirine, oksijene kıyasla** çok **daha büyük bir afinite ile bağlanır**lar.

20. İnsan metabolizmasının son ürünlerinden biri olan karbondioksit, aşağıdaki tampon sistemlerinin hangisinde öncüldür? (Nisan-2016 Orijinal)

A) Fosfat tampon sistemi
B) Organik asitlerin oluşturduğu tampon sistemi
C) Protein tampon sistemi
D) Hemoglobin tampon sistemi
E) Bikarbonat tampon sistemi

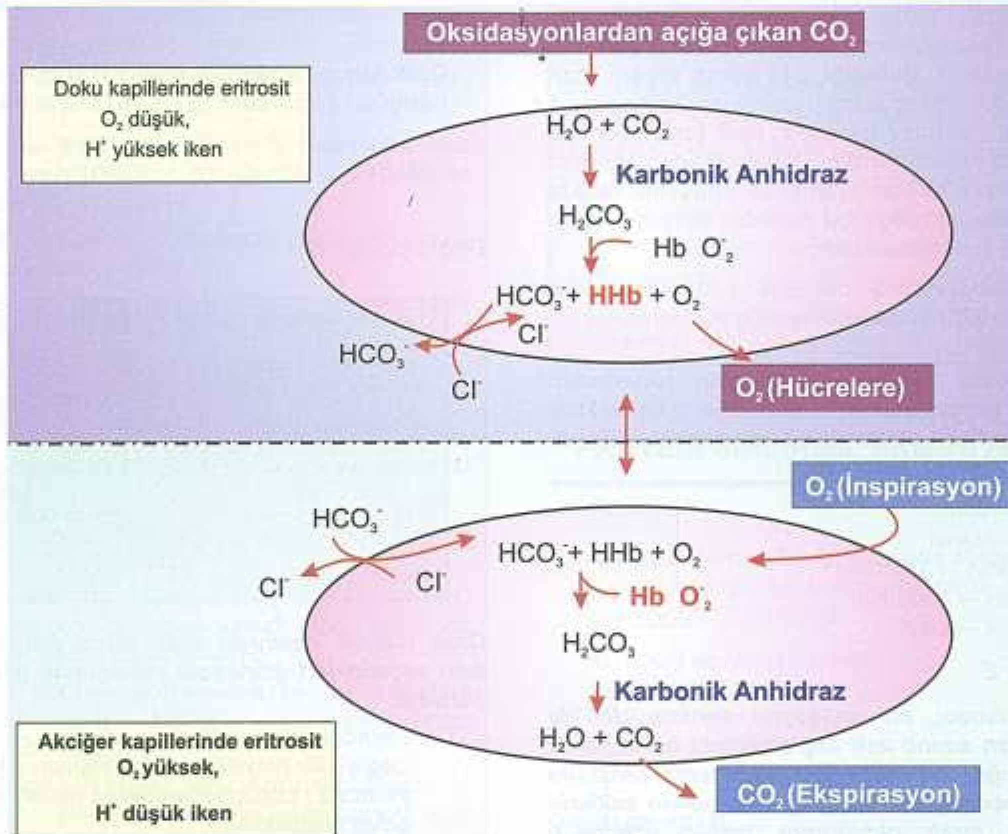
Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Karbonik anhidraz enziminin görevli olduğu plazmanın başlıca tampon sistemi aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-2016 BENZERİ)
>
> A) Fosfat tampon sistemi
> B) Organik asitlerin oluşturduğu tampon sistemi
> C) Protein tampon sistemi
> D) Hemoglobin tampon sistemi
> E) Bikarbonat tampon sistemi
>
> *Doğru cevap: E*

Daha önce birçok kez asit – baz metabolizması biyokimya ve fizyolojide soruldu. Asit – baz metabolizmasındaki temel bir bilgi olan tampon mekanizmalarını sorgulayan bir sorudur.

- **Tampon** ortama **asit** veya **baz ilave edildiğinde pH değişikliklerine direnen** sulu **sistem**dir. Bir **tampon çifti zayıf asit** ve onun **konjuge baz**ından oluşur. Kanın başlıca tampon sistemleri sırası ile **bikarbonat** (HCO_3^- / H_2CO_3) ve **hemoglobin** (Hb/HHb) tampon sistemleridir. Bu tamponlar böbreklerde protonları atarak ve akciğerlerde CO_2'i dışarı vererek pH'yı normal sınırlar içinde tutmaya çalışırlar.
- **Asitler ortamın pH**'sına göre belirli bir oranda **protonuna** ve **konjuge bazına ayrışır**. Bu orana **ayrışma sabiti** veya **denge sabiti** denir. Kısaca **'Ka'** ile gösterilir. Ka değerinin **negatif logaritmasına pKa** adı verilir. Her asitin pKa değeri vardır. Asitler pKa değerinin üzerindeki bir pH ortamında proton verirler ve konjüge bazlarına dönüşürler. Her bir asit kendi **pKa değerinin ±1 pH ortamında maksimum tamponlama gücüne** sahiptir.
- Eritrositlerde bulunan ve **kofaktörü çinko** olan **karbonik anhidraz** enzimi **tamponlamada** görev alan **en önemli enzim**dir. Bu enzim periferik dokularda **su** ve **karbondioksitin ⇌ karbonik asite** dönüşümünü sağlar. Oluşan **karbonik asit, bikarbonat** ve **hidrojene** ayrılır. Hidrojen hemoglobin tarafından tamponlanır. **Bikarbonat** ise eritrosit membranında **klor** ile zıt yönde taşınarak kana geçer.
- **Tam kanın** başlıca tampon sistemi **karbonik asit-bikarbonat tampon sistemidir.** Ardından **hemoglobin** tampon sistemi gelir.
- **Plazmanın** başlıca tampon sistemi, **bikarbonat tampon sistemidir,** ikinci sırada ise **protein tampon** sistemi gelir.
- **Karbonik anhidraz, karboksipeptidaz, alkalen fosfataz, süperoksit dismutaz, DNA ve RNA polimeraz** gibi enzimler **kofaktör** olarak **çinko** içerir. **Lizil oksidaz** enzimi ise **bakırlı** bir enzimdir.

"Karbonik anhidraz enzimi ve karbonik asit-bikarbonat tampon sistemi" başlıklı şekile bakınız.



Karbonik anhidraz enzimi ve karbonik asit-bikarbonat tampon sistemi

HEMOGLOBİNOPATİLER

1. Aşağıdakilerden hangisi deoksi formunda olduğu zaman polimerize hale gelerek agregasyona neden olur? (Nisan-1996, Eylül-2002)

A) HbF
B) HbA_{1c}
C) HbS
D) HbM
E) HbA2

Doğru cevap: C

Hemoglobin ve hemoglobinopatiler her zaman için sorulma potansiyeline sahiptir. Bu soruda da, HbS ile ilgili çok temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- **Orak hücre anemisinde** hemoglobinin **β zincirinde** 6. amino asit olan **glutamat** yerine **valin** geçmektedir. Bu hemoglobine **HbS** denmektedir, bu molekül elektroforezde HbA'ya göre daha yavaş hareket etmektedir. Bunun sebebi (-) yüklü glutamat kalıntılarının olmaması neticesinde HbS'in HbA'ya göre daha az negatif yüklü olması ve + kutuba doğru daha yavaş göç etmesidir.
- Yine nonpolar bir amino asit olan valinin (-) yüklü glutamat yerine geçmesi, HbS'in deoksijene formunun çözünürlüğünde bariz bir azalma meydana getirir. Bu moleküller bir araya gelip polimerize olarak lifler oluşturur. Bu durum eritrositin şeklinin bozulmasına ve hilal, orak şeklini almasına sebep olur. Şekli bozulan eritrositler kapillerlerden geçemeyip onları tıkayarak lokalize infarktlara neden olur. HbS sudaki çözünürlüğü en az olan hemoglobin çeşitlerinden biridir.
- HbS taşıyıcılarında olası bir yarardan söz edilmektedir. Bilindiği gibi sıtma etkeni olan plazmodyum falciparumun yaşam evrelerinin önemli bir kısmı eritrosit içindedir. HbS taşıyıcılarında eritrosit yaşam süreleri kısaldığından, parazit gelişmesini tamamlayamadan eritrositle birlikte parçalanır, böylece bu hastalar **sıtmaya karşı dirençli** hale gelmektedirler.
- *** **Hemoglobin S**, deoksijene formunun **suda çözünürlüğü en az olan** hemoglobin formudur.

2. Bir proteinde aşağıdaki mutasyon türlerinden hangisi gerçekleşirse, proteinin izoelektrik pH'sında (pI) ve elektroforezdeki hareketliliğinde farklılık gözlenir? (Nisan-2006)

A) Lizin → Arjinin
B) Valin → Alanin
C) Fenilalanin → Triptofan
D) Glutamin → Asparajin
E) Glutamat → Lizin

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, bir mutasyon sonucu HbC'de gerçekleşen amino asit değişikliğinin bilinmesidir. Soruda doğru seçeneğe ulaşmada temel yaklaşım tarzı, E seçeneğinde verilmiş olan amino asitlerin yüklerinin farklı olduğunun tesbiti üzerinden olmalıdır.

- **Hb C hastalığında** Hb'nin β zincirinde 6. amino asit olan glutamat yerine lizin geçmektedir.
- HbC elektroforezde en yavaş hareket eden moleküldür. Bunun sebebi (-) yüklü glutamatın yerine (+) yüklü lizinin geçmesi neticesinde Hb C katottan (- kutup) ayrılamaz ve elektroforezde en yavaş giden bant oluşur.



Hemoglobin elektroforezi

3.

I. Hemoglobinde beta zincirinde altıncı amino asit olan glutamat yerine lizin geçmiştir.
II. Hemoglobinin beta zincirinde primer yapı hatalıdır.
III. Hemoglobinde nonpolar amino asit sayısı artmıştır.
IV. Hemoglobin S'in elektroforezdeki hareketliliği artmıştır.

Orak hücreli anemiyle ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur? (Eylül-2015 Orijinal)

A) I ve II **B)** II ve III
C) I ve III **D)** II ve IV
E) III ve IV

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Orak hücreli anemiyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur? (Eylül-2015 BENZERİ)

A) Hemoglobinde alfa zincirinde glutamat yerine lizin geçmiştir.
B) Hemoglobinde glutamat yerine valin geçmiştir.
C) Hemoglobin C elektroforezde anoda doğru HbS'den daha yakın yerleşir.
D) Hemoglobinin deoksi formunun çözünürlüğü artmıştır.
E) Çerçeve kayması mutasyonu sonucu görülür.

Doğru cevap: B

Orak hücreli anemiyle ilgili güzel kurgulanmış ve bazı seçenekleri yorumsal yaklaşımlar gerektiren bir sorudur.

- **Hemoglobinopatiler**, ya **amino asit dizesinde değişiklik** nedeniyle veya yapısındaki zincirlerin **yetersiz sentezlenenmeleri** nedeni ile meydana gelen hastalıklardır.

Orak hücreli anemi (HbS);

- ✓ HbA'nın **beta zincirinde** 6. amino asit olan **glutamat** yerine **valin** geçmektedir.
- ✓ Bu **yanlış mutasyon** neticesinde beta zincirinin **primer yapısı değişir**.
- ✓ Ayrıca bu değişiklik ile **hidrofilik** ve **polar** yapıda olan **glutamat** yerine, **hidrofobik** ve **nonpolar** bir amino asit olan **valin yerleşir**.
- ✓ Oluşan bu hemoglobine HbS denilmektedir.
- ✓ Bu molekül elektroforezde HbA'ya göre daha yavaş hareket etmektedir. Bunun sebebi (-) yüklü glutamat kalıntılarının olmaması neticesinde HbS' in HbA' ya göre daha az negatif yüklü olması ve anoda (+ kutup) doğru daha yavaş göç etmesidir.
- ✓ Nonpolar valinin (-) yüklü glutamat yerine geçmesi, **HbS' in deoksijene formunun çözünürlüğünde** bariz bir **azalma** meydana getirir.
- ✓ **Bu moleküller bir araya gelip lifler oluşturarak** eritrositin şeklinin bozulmasına ve hilal, **orak şeklini** almasına sebep olur.
- ✓ Şekli bozulan eritrositler kapiller damarlardan geçemeyip onları tıkayarak **lokalize infarktlara** neden olur. **-HbS sudaki çözünürlüğü en az olan hemoglobin çeşitlerinden biridir.**

Amino Asitler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Bazik yapıda olup fizyolojik pH da net yükü pozitif olan amino asitler hangileridir... Histidin, Arjinin, Lizin
2. Plazmada ve beyinde konsantrasyonu en yüksek olan amino asit hangisidir... Glutamin
3. Direkt üreye dönebilen tek amino asit... Arjinin
4. Yapısında iki adet asimetrik karbon atomu içeren amino asitler hangileridir... Treonin ve İzolösin
5. Protein yapısında fosforlanan en önemli amino asit hangisidir... Serin
6. Safra tuzu oluşumu için gerekli olan taurinin kaynağı hangi amino asittir... Sistein
7. Safra tuzu oluşumu için gerekli olan taurinin kaynağı hangi amino asittir... Sistein
8. Osteokalsinin aktivasyonunda görev alan posttranslasyonel amino asit... Gama-karboksi glutamat
9. Karnitinin yapısında yer alan posttranslasyonel amino asit... Metillizin
10. Proteinlerin yapısında yer alan posttranslasyonel modifikasyonları tepsi etmek için kullanılan yöntem... Mass spektrometre
11. Hangi yöntem proteinlerin primer yapısının belirlenmesinde kullanılır... Edman ayıracı (fenilizotiyosiyanat)
12. Proteinlerin tersiyer yapısının belirlenmesinde kullanılan yöntem... X-ray kristalografi veya NMR spektroskopi
13. Bir proteinin saflığını ölçmede en yaygın yöntem hangisidir... Poliakrilamit jel elektroforezi
14. Yenidoğan metabolik hastalıklarının taranmasında kullanılan başlıca yöntem... Tandem Mass spektrometre
15. Kollajen sentezinde hangi olaylar hücre dışında gerçekleşir (veya hücre içinde gerçekleşmez)... N-terminal ve C-terminal propeptidlerin yıkılarak, kollajen oluşumu. Lizin ve hidroksilizinin birleşerek kovalent çapraz bağların oluşumu
16. Lizil hidroksilaz enzimi eksikliğine bağlı olarak hidroksilizin içeriği azalmış yetersiz bir kollajen. Eklemlerde hipermobilite, hiperelastik deri ve yara iyileşmesinde gecikme hangi hastalığa özgüdür... Ehlers-Danlos (tip VI) sendromu
17. Tip I prokollajeni kodlayan gende mutasyon hangi hastalıkla ilişkilidir... Osteogenezis imperfekta
18. Genetik lizil oksidaz eksikliği, kollajen ve elastin yapısındaki çapraz bağlar bozuk... Kutis Laksa
19. Eritrositte bulunan ve methemoglobin oluşumunu önleyen enzim... NADH-Sitokrom b5 redüktaz
20. Miyoglobinin; İskelet ve kalp kasında oksijene ilgisinin hemoglobine kıyasla daha fazla olmasının nedeni nedir... Düşük oksijen basıncında oksijene afinitesi daha yüksektir.
21. Asit-baz dengesinden sorumlu enzim ve kofaktörü ... Karbonik anhidraz enzimi, kofaktörü çinko
22. Klasik hemoglobin elektroforezinde, en hızlıdan en yavaşa Hb sırası hangisinde doğru şekilde verilmiştir... HbA> HbF> HbS> HbC
23. Alfa- thalasemide üç alfa geninde delesyon varsa hangi hastalık... HbH hastalığı
24. Alfa- thalasemide dört gende delesyon varsa hangi hastalık... Hb Barts hastalığı
25. Ekzonların hatalı birleşmesine ait en önemli hastalık örneği... Beta-talasemi
26. Hemolitik anemi taşıyıcılarında hangi infeksiyonlara direnç vardır... Plazmodyum (sıtma)

PROTEİN SİNDİRİMİ, ÜRE VE AMONYAK

1. **Aşağıdakilerden hangisi diyetle alınan proteinlerin biyolojik değerini belirleyici olma açısından en önemlidir?** (Eylül-2002)

A) Enerji ve nitrojen içeriği
B) Esansiyel amino asit
C) Sudaki çözünürlüğü
D) Molekül ağırlığı
E) Sindirilme hızı

Doğru cevap: B

Soruda, esansiyel amino asitlerin beslenme açısından önemi sorgulanmaktadır.

Proteinler

- Eğer diyet yeterli miktarda protein içermiyorsa vücut proteinlerinin sentezi için gereken esansiyel amino asitlerde eksiklik olur.
- Bu durumda doku proteinleri yıkıma uğrayarak **kwashiorkor** gibi protein eksikliğinin klinik bulgularının da oluştuğu hastalıklar görülür. Bu açıdan, **diyetle alınan proteinlerin esansiyel amino asit** içeriği önemlidir.
- Eğer diyetle fazla protein alınmışsa elde edilen amino asitler protein veya diğer azot içeren bileşikler haline dönüştürülebilir. Artan amino asitlerin karbon iskeletleri okside olarak veya glukoza dönüşerek metabolize olur, amino grupları ise başlıca üre ve amonyak haline çevrilerek idrarla atılır.

2. Aktivitesi için kalsiyum gereken sindirim enzimi aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1999)

A) Pepsin
B) Rennin
C) Tripsin
D) Kimotripsin
E) Elastaz

Doğru cevap: B

Soruda, sindirim enzimlerinin özelliklerinin bilinmesi istenmektedir.

- **Rennin (Kimozin);**
  - ✓ **Bebeklerde sütün sindiriminde** önemlidir.
  - ✓ **Ca^{+2}** varlığında **sütün kazeinini parakazeine çevirir** ve sonra buna pepsin etki eder.
  - ✓ Bebeklerde sütün sindiriminde önemli bir rol oynar.
  - ✓ **Yetişkinlerin midelerinde** rennin enzimi **bulunmaz.**
- **Pepsin;**
  - ✓ Aside dayanıklı bir **endopeptidazdır**, **midenin seröz hücreleri tarafından inaktif zimojen** (veya proenzim) pepsinojen **olarak salgılanır.**
  - ✓ Zimojenler genel olarak, katalitik olarak aktif olmalarını önleyen farklı amino asitlere sahiptirler.
  - ✓ Bu amino asitlerin uzaklaştırılmasıyla enzim aktif hale geçer.
  - ✓ **Hidroklorik asit** veya aktive olan diğer **pepsin** moleküllerinin **otokalitik etkisiyle pepsin haline geçer.**
- **Tripsin, kimotripsin ve elastaz;**
  - ✓ İnaktif zimojen salınan pankreas enzimleridir.
  - ✓ **Enteropeptidaz** enzimi **ince bağırsak** yüzeyindeki **mukozal** hücrelerde **sentezlenir.**
  - ✓ Bu enzim **pankreatik** zimojen **tripsinojeni**, tripsinojenin $-NH_2$ terminal kısmından bir heksapeptiti kaldırarak **tripsin** haline **dönüştürür.**
  - ✓ Tripsin daha sonra diğer tripsinojen moleküllerini tripsine dönüştürür. Böylece aktive olan tripsin bir çağlayan reaksiyonlar zinciri olarak ilerleyen proteolitik aktiviteyi başlatır.
  - ✓ Sonuç olarak **tripsin, tüm** proteolitik **zimojenlerin** ortak **aktivatörüdür.**

3. Aşağıdakilerden hangisi sonucunda zimojen enzimler aktif enzimlere dönüşür? (Nisan-2000)

A) Kısmi proteoliz
B) Substrat bağlama
C) ATP ile aktivasyon
D) Enzimatik fosforilasyon
E) Defosforilasyon

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, inaktif zimojen enzimlerin aktivasyon mekanizmasının bilinmesidir.

- Zimojenler genel olarak, katalitik olarak aktif olmalarını önleyen fazladan amino asitlere sahiptirler. Bu amino asitlerin uzaklaştırılmasıyla enzim aktif hale geçer.
- **Pankreatik zimojen enzimlerin aktivasyonu;**
  - ✓ **Enteropeptidaz** enzimi **ince bağırsak** yüzeyindeki **mukozal** hücrelerde **sentezlenir.**
  - ✓ Bu enzim **pankreatik** zimojen **tripsinojeni**, tripsinojenin $-NH_2$ terminal kısmından bir heksapeptiti kaldırarak **tripsin** haline **dönüştürür.**
  - ✓ Tripsin daha sonra diğer tripsinojen moleküllerini tripsine dönüştürür. Böylece aktive olan tripsin bir çağlayan reaksiyonlar zinciri olarak ilerleyen proteolitik aktiviteyi başlatır.
  - ✓ Sonuç olarak **tripsin, tüm** proteolitik **zimojenlerin** ortak **aktivatörüdür.**

4. Aşağıdaki zimojenlerden hangisinin aktif şekli, diğer zimojenleri de aktive eder? (Eylül-2006)

A) Proelastaz
B) Prokarboksipeptidaz
C) Kimotripsinojen
D) Tripsinojen
E) Prolipaz

Doğru cevap: D

Soruda, tripsinin inaktif zimojen olarak salınan pankreas enzimlerinin aktivasyonundaki rolünün bilinmesi amaçlanmaktadır.

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız.

5.

I. Elastaz
II. Tripsin
III. Lipaz
IV. Amilaz
V. Kimotripsin

Yukarıdaki enzimlerden hangileri pankreastan proenzim olarak salgılanır? (Eylül-2012)

A) I, II ve III
B) I, II ve V
C) I, IV ve V
D) II, III ve IV
E) III, IV ve V

Doğru cevap: B

Proteinler

Proteinlerin sindiriminde görevli olan enzimlerin, inaktif zimojen halinde sentezlendiğinin bilinmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca amilaz ve lipaz gibi diğer pankreatik enzimlerin ise aktif formda sentezlendiklerinin bilinmesi istenmektedir.

- **Elastaz, tripsin, kimotripsin, karboksipeptidaz** protein sindirim enzimleri olup pankreastan sırasıyla **proenzim** formları olan proelastaz, tripsinojen, kimotripsinojen ve prokarboksipeptidaz halinde salgılanırlar.
- **Bağırsakta enteropeptidaz** (enterokinaz) enzimi **tripsinojeni tripsine çevirir.**
- **Tripsin, zimojenlerin ortak aktivatörü** olup, kendisi ve diğer inaktif zimojenleri kısmi proteolizle parçalayarak aktif formlarına dönüştürür.
- **Pankreatik lipaz**, triaçilgliserolleri parçalayan enzim olup aktif formda salınmaktadır. **Kolipaz** pankreatik lipazın dayanıklılık ve etkisini arttırmaktadır.
- **Amilaz**, tükrük bezlerinden ve pankreastan salınır. Nişastadaki ve glikojendeki alfa-1,4- bağlarını parçalar ve **aktif form**da salınır.

"Zimojenlerin aktivasyonu" başlıklı şekile bakınız.

6. Aşağıdakilerden hangisi optimum düşük pH'da fonksiyon gösterir? (Eylül-1994)

A) Lipaz
B) Tripsin
C) Sekretin
D) Pepsin
E) Kimotripsin

Doğru cevap: D

Soruda, sindirim enzimlerinin fonksiyon gördükleri optimum pH'ların bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Pepsin;**
  - ✓ **Aside dayanıklı** bir **endopeptidaz** olup **pH 2- 3 civarında optimum aktiviteye** sahiptir.
  - ✓ Midenin seröz hücreleri tarafından **inaktif zimojen** (veya proenzim) pepsinojen olarak salgılanır.
  - ✓ Pepsinojen **hidroklorik asit** veya aktive olan diğer pepsin moleküllerinin **otokalitik etkisiyle pepsin haline geçer.**
- **Lipaz, tripsin, kimotripsin** pankreas enzimleri olup **nötral pH'da** optimum aktiviteye sahiptirler.

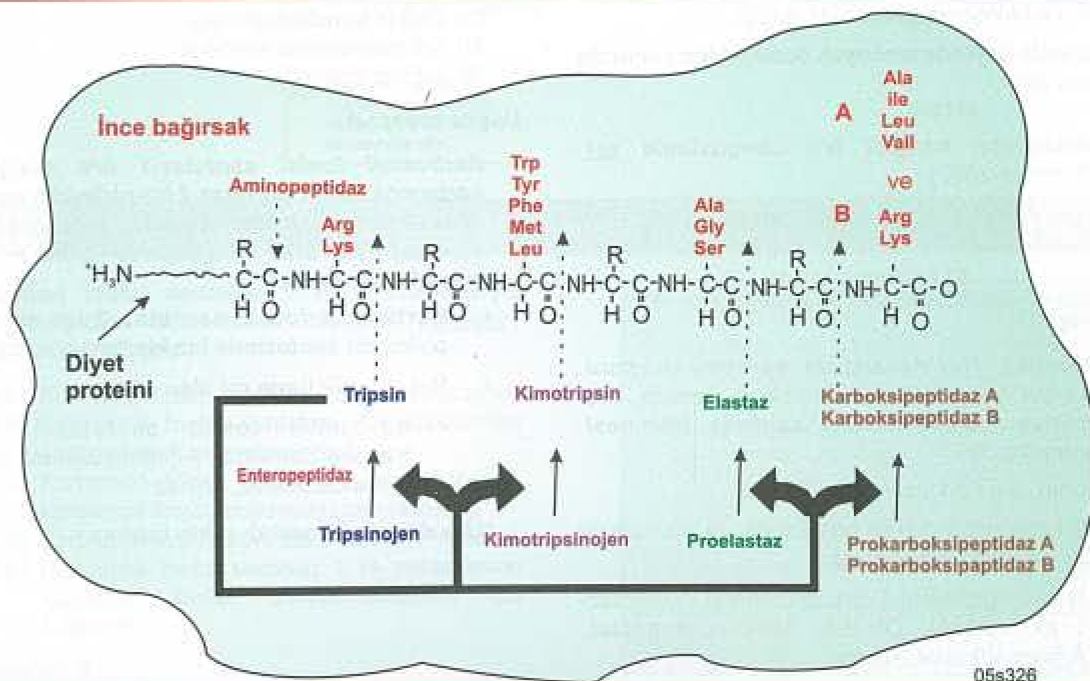
7. Aşağıdakilerden hangisi nonprotein nitrojen (NPN)'in en önemli kısmını oluşturur? (Nisan-1988)

A) Kreatin
B) Kreatinin
C) Üre
D) Ürik asit
E) Amonyak

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, insanda azot metabolizmasına dair temel bir bilginin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Üre;**
  - ✓ Amino asitlerden elde edilen **amino gruplarının** esas **atılış şeklidir.**
  - ✓ **İdrarın azot** içeren **bileşenlerinin % 90'ını** oluşturur.
  - ✓ Üre molekülünün içerdiği azotlardan birisi **serbest NH_3**'den, diğeri de **aspartatdan** elde edilir.



Zimojenlerin aktivasyonu

✓ **Glutamat**, amonyak ve aspartat azotunun prekürsörüdür.

✓ **Amonyak** azotunu **glutamat dehidrojenazın katalizlediği oksidatif deaminasyon** reaksiyonundan, **aspartat** ise azotunu **aspartat aminotransferazın** katalizlediği **okzaloasetatın transaminasyonu reaksiyonundan** elde eder.

✓ Ürenin **karbon ve oksijeni karbondioksitten** elde edilir.

✓ Üre sadece **karaciğerde oluşur** ve daha sonra kanla böbreklere taşınarak **idrarla atılır**.

✓ Günde yaklaşık olarak 100 gr protein tüketen aktif bir erkek günde yaklaşık olarak 16. 5 gr azotu dışarı atmak zorundadır.

8. Aşağıdakilerden hangisi beyinde sentezlenmez? (Eylül-1999, Nisan-1994)

A) Üre
B) Glukoz
C) Glutamat
D) Glikojen
E) Asetilkolin

Doğru cevap: A

Soruda, dolaylı olarak üre sentezinin gerçekleştiği tek organın karaciğer olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- **Arjinaz enzimi;**
  - ✓ Arjinini ornitin ve üreye parçalar.
  - ✓ Yalnızca **karaciğerde bulunur.** Bu nedenle diğer dokularda da arjinini sentez edebilmelerine karşılık yalnızca **karaciğer** arjinini parçalayarak **üre sentezleyebilir.**
- **Beyinde serbest amonyak** ise **glutamat** amino asidi **ile** birleşerek **glutamini** oluştur.
- **Glutamin beyinde amonyak detoksifikasyonunda görev alır.**

9. Aşağıdakilerden hangisi üre döngüsünde yer almaz? (Nisan-2002)

A) Ornitin
B) Sitrülin
C) Arjinin
D) Treonin
E) Arjininosüksinat

Doğru cevap: D

Üre döngüsü TUS'da sıklıkla sorulan bir soru başlığı olup her yönüyle bilinmelidir. Soruda, üre döngüsünde görevli amino asitlerin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Treonin**, üre döngüsünde yer almaz.
- Şekil incelendiğinde üre sentezinde yer alan amino asitler ve maddeler şunlardır;
  - ✓ N-asetilglutamat (karbamoilfosfat sentetaz-1 aktivatörü), Ornitin, Sitrülin, Aspartat, Arjininosüksinat, Arjinin

"Üre döngüsü" başlıklı şekile bakınız.

10. Üre döngüsünde yer almayan ve NH_3 taşıyıcısı veya vericisi olmayan amino asit aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1990)

A) Glutamin
B) Arjinin
C) Histidin
D) Aspartat
E) Ornitin

Doğru cevap: C

Soruda, üre döngüsünde görevli amino asitler sorgulanmakta ve glutaminin amonyağın taşıyıcısı - depo formu olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- **Histidinin** üre döngüsünde bir görevi olmayıp, NH_3 taşıyıcısı veya vericisi değildir.
- **Ornitin, arjinin** ve **aspartat** üre döngüsünde yer alır. Glutamin ise NH_3 taşıyıcısı veya vericisi olarak görev alır.
- **Glutamin;**
  - ✓ **Amonyağın** toksik olmayan **transport** ve **depo formudur.**
  - ✓ Glutamin kas ve karaciğerde oluşur, fakat aynı zamanda beyinde de amonyağın uzaklaştırılması için esas mekanizmayı oluşturduğu için önemlidir.
  - ✓ Bu taşıma görevi nedeniyle **plazmada** ve **beyinde** konsantrasyonu **en yüksek** bulunan amino asittir.
  - ✓ Dolaşımdaki glutamin böbrekler tarafından uzaklaştırılır ve glutaminaz tarafından deamine edilir.

11. Aşağıdaki enzimlerden hangisi üre döngüsünde görev almaz? (Eylül-2008)

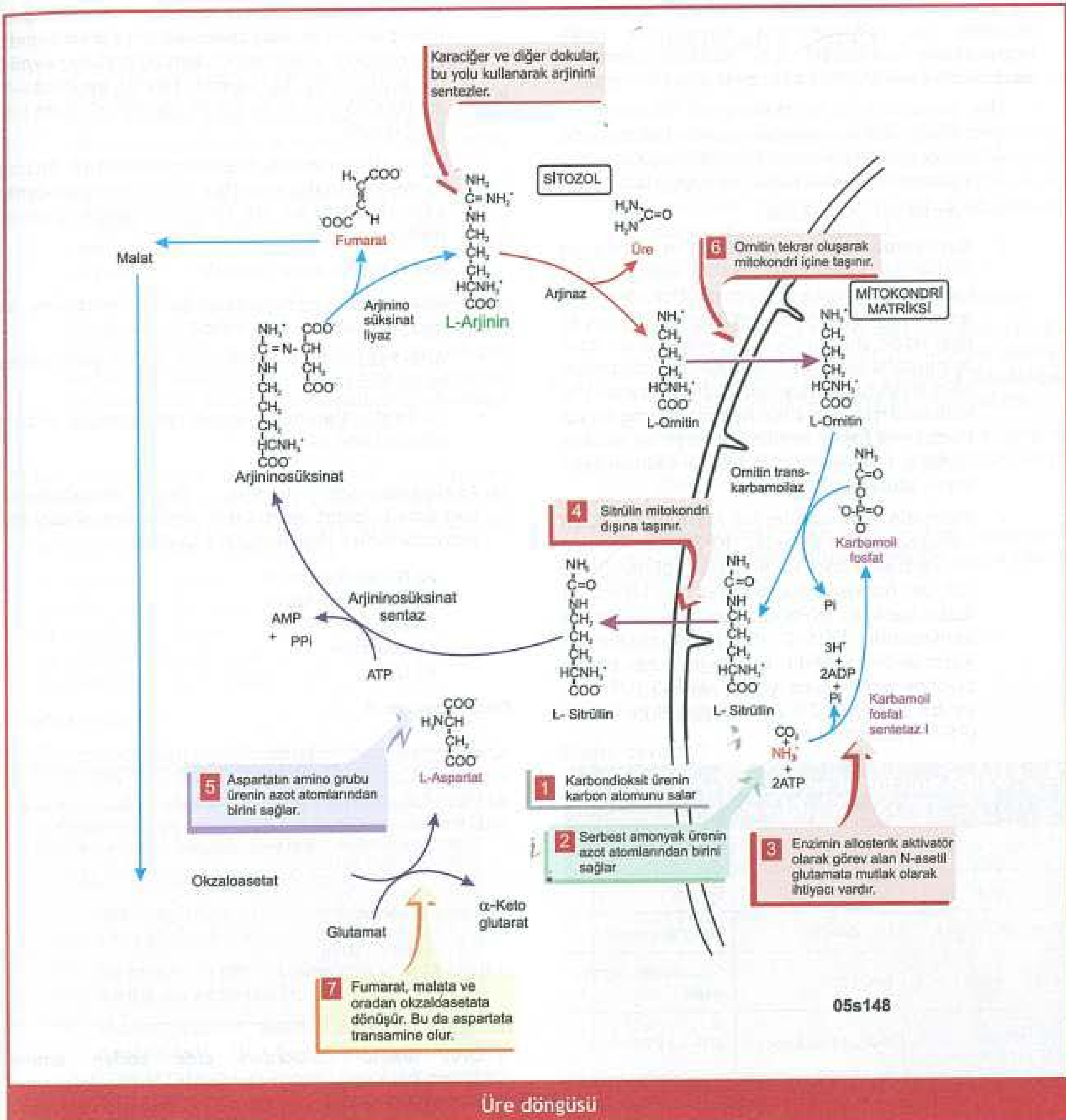
A) Karbamoil fosfat sentetaz-2
B) Arjinaz
C) Ornitin transkarbamoilaz
D) Arjininosüksinat sentetaz
E) Arjininosüksinaz

Doğru cevap: A

Karbamoil fosfat sentetaz-1 üre döngüsünün, karbamoil fosfat sentetaz-2 ise pirimidin sentezinin düzenleyici enzimidir. Soruda, karbamoil fosfat sentetaz-1'in üre döngüsünde görevli olduğu sorgulanmaktadır.

- **Karbamoil fosfat sentetaz-2** ise sitozolik ve **pirimidin sentezinde hız kısıtlayıcı** enzimdir.
- **Üre döngüsünde rol alan enzimler;**
  - ✓ Karbamoil fosfat sentetaz-1, Ornitin transkarbamoilaz, Arjininosüksinat sentetaz, Arjininosüksinaz, Arjinaz

"Üre döngüsü" başlıklı şekile bakınız.



Üre döngüsü

12. Karbamoil fosfat sentetaz 1 ve 2 enzimleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Ağustos-2017 Orijinal)

A) Karbamoil fosfat sentetaz 2 sitozolde bulunur.

B) Karbamoil fosfat sentetaz 1'in substratları karbondioksit ve glutamindir.

C) Karbamoil fosfat sentetaz 1, mitokondride karbamoil fosfat oluşumunu gerçekleştirir.

D) Karbamoil fosfat sentetaz 1 ve 2 ATP kullanır.

E) Karbamoil fosfat sentetaz 1 ile sentezlenen karbamoil fosfat, sitrülin oluşumu için kullanılır.

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Seçeneklerde üre döngüsü ve pirimidin sentezinin karşılaştırılması yapılmıştır. Aşağıdakilerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Ağustos-2017 BENZERİ)

A) Üre döngüsünün düzenleyici enzimi mitokondriyal bir enzim olan karbamoil fosfat sentetaz-1'dir.

B) Karbamoil fosfat sentetaz-2'nin substratları, serbest amonyak ve karbondioksittir.

C) Pirimidin sentezinin düzenleyici enzim sitoplazmik bir enzim olan karbamoil fosfat sentetaz-2'dir.

D) Karbamoil fosfat sentetaz-1 ve 2 ligaz enzim grubundan olup enerji bağımlıdır.

E) Glutamin karbamoil fosfat sentetaz II'nin substratıdır.

Doğru cevap: B

Soruda, karbamoil fosfat sentetaz enziminin sitozolik ve mitokondriyal formlarının farklı moleküllerin sentezleri için kullanıldığının ve enzimlerin özelliklerinin bilinmesi amaçlanmıştır.

- Üre sentezinin ilk iki reaksiyonu mitokondride gerçekleşir. Döngünün diğer enzimleri sitozoldedir. Glutamat dehidrojenaz mitokondride bulunur. Bu enzim karbamoil fosfata katılan amonyağı temin eder.
- **Karbamoil fosfat oluşumu:**
  - ✓ **Karbamoil fosfat sentetaz-1'in** kataliziyle karbamoil fosfat oluşumu iki molekül ATP harcanarak gerçekleşir. Karbamoil fosfata katılan amonyak glutamatın oksidatif deaminasyonu ile elde edilir. Bu amonyaktan elde edilen azot atomu daha sonra üre molekülünün azotlarından birini oluşturur. **Karbamoil fosfat sentetaz-1'in aktivitesi için N-asetilglutamata ihtiyaç vardır. Karbamoil fosfat ornitinle birleşir** ve sitrüline dönüşür. Reaksiyon sonucu oluşan sitrülin daha sonra sitozole geçer.
  - ✓ Pirimidin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim karbamoil fosfat sentetaz (KPS)-2'dir. Memeli hücrelerinde karbamoil fosfat, glutamin ve CO_2'den hız kısıtlayıcı bir enzim olan karbamoil fosfat sentetaz (KPS)-2 aracılığı ile sitozolde sentezlenir. KPS-2, diğer karboksilleyici enzimlerden farklıdır. Çünkü koenzim olarak biyotine gereksinimi yoktur. KPS-2, UTP ile inhibe olurken, ATP ve fosforibozil pirofosfat (PRPP) aktivatördürler.

Karbamoil fosfat sentetaz-1ve 2' nin karşılaştırılması

	KPS-1	KPS-2
Hücredeki yeri	Mitokondri	Sitozol
Metabolik yol	Üre döngüsü	Pirimidin sentezi
Azul kaynağı	Amonyak	Glutaminin g-amid grubu
Allosterik aktivatör	N-Asetil glutamit	ATP ve PRPP

13. Aşağıdakilerden hangisi üre sentezinin başlaması için mutlaka gereklidir? (Nisan-2005)

A) N–Asetilglutamat
B) Asetoasetat
C) Okzaloasetat
D) Alfa- ketoglutarat
E) Pirüvat

Doğru cevap: A

Üre döngüsünün düzenleyici basamağı, Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda neredeyse her yönüyle sorulmuştur. Bu soruda da düzenleyici enzimin aktivatörünün bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Üre döngüsünün** ilk iki reaksiyonu **mitokondri**, son üç reaksiyonu **sitozolde gerçekleşir.**
- Kaynağı ne olursa olsun karaciğer mitokondrisine ulaşan **amonyak, karbondioksit** (veya **bikarbonat**) ve **2 mol ATP** varlığında **karbamoil fosfata çevrilir.** Bu reaksiyonu **karbamoil fosfat sentetaz-1** enzimi düzenler ve bu enzim üre döngüsünde hız kısıtlayıcıdır.
- **N- asetilglutamat**, üre döngüsünün ilk enzimi **karbomoil fosfat sentetaz-1** enziminin **allosterik aktivatörüdür** ve üre sentezinin başlangıcında mutlak gereklidir.
- **Asetoasetat**, keton cisimidir.
- **Okzaloasetat**, aspartatın transaminasyonu ile oluşur. Aspartatın keto asitidir.
- **Alfa- ketoglutarat**, transaminasyonda genel amino grubu alıcısıdır.
- **Pirüvat**, alaninin transaminasyonu ile oluşur. Alaninin keto asitidir.

14. Aşağıdakilerden hangisi üre döngüsünde karbamoil fosfat sentetaz-1 enziminin allosterik aktivatörüdür? (Ağustos-2017 Orijinal)

A) N-Asetilglutamat
B) Karbamoil fosfat
C) Aspartat
D) Glutamin
E) Üre

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Üre döngüsünün hız kısıtlayıcı enzimi olan karbamoil fosfat sentetaz-1'in allosterik aktivatörünün oluşumuna katılan moleküller hangi seçenekte doğru olarak verilmiştir? (Ağustos-2017 BENZERİ)

A) Ornitin, Sitrülin
B) Asetoasetat, Ornitin
C) Asetil-KoA, Sistein
D) Asetil-KoA, Glisin
E) Asetil-KoA, Glutamat

Doğru cevap: E

Üre, amino asitlerden elde edilen amino gruplarının esas atılım formudur. N-asetilglutamat, karbamoil fosfat sentetaz-1'in esas aktivatörüdür. Bu reaksiyon üre döngüsü reaksiyonlarının hız kısıtlayıcı aşamasıdır.

- **Üre sentezinin** ilk iki reaksiyonu **mitokondride** gerçekleşir. Döngünün diğer enzimleri **sitozoldedir.**
- **Karbamoil fosfat sentetaz-1**'in kataliziyle **karbamoil fosfat** oluşumu iki molekül ATP harcanarak gerçekleşir.
- Karbamoil fosfata katılan amonyak glutamatın oksidatif deaminasyonu ile elde edilir. Bu amonyaktan elde edilen azot atomu daha sonra üre molekülünün azotlarından birini oluşturur.
- **Karbamoil fosfat sentetaz-1'in aktivitesi için N-asetilglutamata ihtiyaç vardır.**
- N-asetilglutamat, **asetil KoA** ve **glutamattan** sentezlenir. Bu bileşiğin karaciğer içi konsantrasyonu

proteinden zengin bir yemekten sonra artar ve üre sentezinin artmasına yol açar.

- Ornitin ve sitrülin üre döngüsüne katılan esas amino asitlerdir. Reaksiyon sonucu oluşan sitrülin daha sonra sitozole geçer. Sitrülin aspartatla birleşerek arjininosüksinatı oluşturur. Aspartatın α-amino grubu üre molekülünün ikinci azot atomunu sağlar.
- Arjininosüksinat parçalanarak arjinin ve fumarata dönüşür. Bu reaksiyon sonucu oluşan arjinin ürenin prekürsörüdür. Arjinaz, arjinini ornitin ve üreye parçalar.
- **Böbrekler renal glutaminazın** etkisiyle **glutaminden amonyak oluşturur.** Bu amonyağın çoğu idrarla NH_4^+ olarak atılır. Bu mekanizma vücudun asit-baz dengesinin sürdürülmesi için önemlidir. Amonyak aynı zamanda **glutaminin intestinal glutaminaz tarafından hidrolizi ile de elde edilir.**

15. Üre döngüsünün ilk basamağını katalizleyen karbamoil fosfat sentetaz-1 enzim aktivatörünün sentezlendiği bileşikler aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir? (Aralık-2010)

A) Asetil-KoA, Glisin
B) Asetil-KoA, Glutamat
C) Asetil-KoA, Sistein
D) Asetoasetil-KoA, Valin
E) Asetoasetil-KoA, Arjinin

Doğru cevap: B

Üre döngüsünün düzenleyici basamağı, Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda neredeyse her yönüyle sorulmuştur. Bu soruda da düzenleyici enzimin aktivatörünün sentezine katılan bileşiklerin bilinmesi istenmektedir.

- **Üre döngüsünün düzenlenmesi;**
  - ✓ **N-asetilglutamat**, karbamoil fosfat sentetaz-1'in esas **aktivatörüdür.**
  - ✓ Bu reaksiyon üre döngüsü reaksiyonlarının **hız kısıtlayıcı aşamasıdır.**
  - ✓ N-asetilglutamat, **asetil-KoA** ve **glutamattan** sentezlenir. Bu bileşiğin karaciğer içi konsantrasyonu proteinden zengin bir yemekten sonra artar ve üre sentezinin artmasına yol açar.

16. Üre sentezinde yer alan azotların kaynağını oluşturan öncü moleküller aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir? (Nisan-2008)

A) Ornitin, Treonin
B) Aspartat, Ornitin
C) Karbamoil fosfat, Aspartat
D) Sitrülin, Fumarat
E) Alanin, Glisin

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, üre döngüsüne giren azot kaynaklarının bilinmesidir.

- **Üre molekülünün içerdiği azotların kaynağı;**
  - ✓ **Serbest NH_3 ve Aspartat**
  - ✓ Ancak seçenekler arasında böyle bir seçenek yoktur.
  - ✓ Soruda amonyağın ilk reaksiyonda döndüğü maddenin **karbamoil fosfat** olduğunu bilmemizi istenmektedir. Yani sonuç olarak, ürenin iki azotunun kaynağı **karbamoil fosfattan** ve **aspartattan** gelir diyebiliriz.
- **Arjininin ornitin ve üreye parçalanması;**
  - ✓ **Arjinaz, arjinini ornitin ve üreye parçalar.**
  - ✓ **Arjinaz yalnızca karaciğerde** bulunur. Bu nedenle diğer dokular da arjinini sentez edebilmelerine karşılık **yalnızca karaciğer arjinini parçalayarak üre sentezleyebilir.**
  - ✓ Arjinin üre sentezi için gerekli olan iki azot ve karbondioksiti içerdiği için direkt olarak üreye dönebilen tek amino asittir.

17. Üre döngüsünde aşağıdaki amino asitlerden hangisinin hidrolitik bölünmesiyle üre açığa çıkar? (Nisan-2015 Orijinal)

A) Aspartat
B) Ornitin
C) Glutamat
D) Arjinin
E) Sitrülin

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Üre sentezinde, üreyi oluşturan tüm azot ve karbon atomlarını içeren bileşik aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-2006, Nisan-2015 BENZERİ)
>
> A) Süksinat
> B) Arjinin
> C) Ornitin
> D) Sitrülin
> E) Karbamoil fosfat
>
> ***Doğru cevap: B***

Soruda, üreyi oluşturan tek amino asidin arjinin olduğunun bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Üre döngüsünün son reaksiyonu;**
  - ✓ **Arjinaz, arjinini ornitin** ve **üreye parçalar.**
  - ✓ **Arjinaz** yalnızca **karaciğerde** bulunur. Bu nedenle diğer dokular da arjinini sentez edebilmelerine karşılık **yalnızca karaciğer** arjinini parçalayarak **üre sentezleyebilir.**
  - ✓ **Arjinin** üre sentezi için gerekli olan iki azot ve karbondioksiti içerdiği için **direkt olarak üreye dönebilen tek amino asittir.**
- **Süksinat**, Krebs Döngüsü'nde bir ara üründür.
- **Ornitin, sitrülin, karbamoil fosfat** üre döngüsünde oluşan ara ürünlerdir.

18. Üre döngüsünde arjinazın katalizlediği basamakta üre ile birlikte oluşan madde aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2016 Orijinal)

A) Karbamoil fosfat
B) N-Asetil glutamat
C) Ornitin
D) Fumarat
E) Sitrülin

Doğru cevap: C

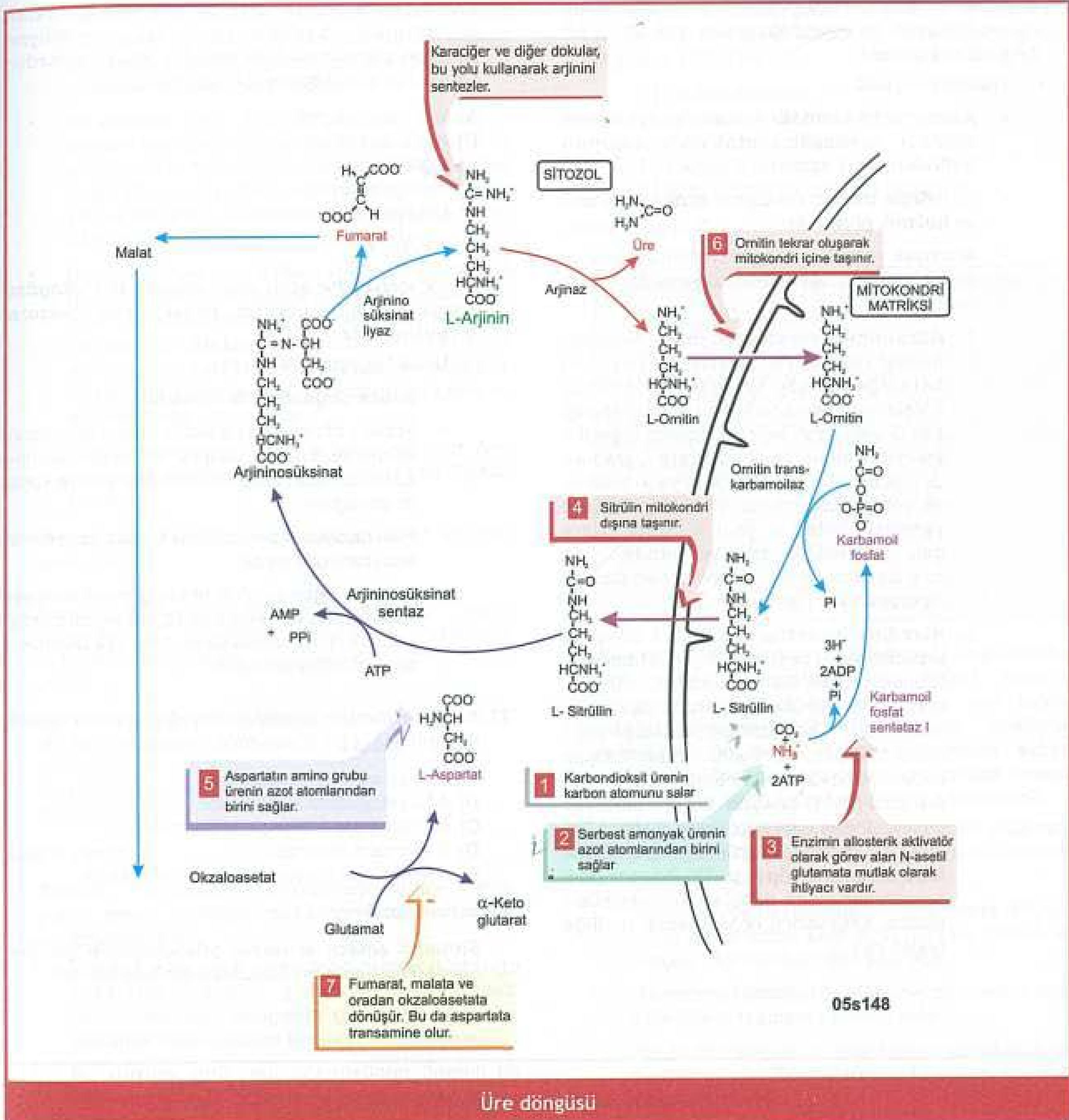
> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Üre döngüsünün son basamağında arjinin amino asidinin hidrolizi ile açığa çıkan ve mitokondriye girebilen molekül aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-2016 BENZERİ)
>
> A) Amonyak
> B) Arjininosüksinat
> C) Ornitin
> D) Glutamat
> E) Aspartat
>
> ***Doğru cevap: C***

Bu sorunun amacı, üre döngüsünün son basamağında arjininin arjinaz enzimi ile üre ve ornitine hidroliz olduğunun bilinmesidir.

- **Üre;**
  - ✓ Amino asitlerden elde edilen **amino** gruplarının **esas atılım formudur.**
  - ✓ **İdrarda** bulunan ve **azot içeren** bileşenlerin **%90'ını oluşturur.**
  - ✓ İçerdiği azotlardan birisi serbest **NH_3'den**, diğeri **aspartattan** elde edilir.
  - ✓ Serbest amonyak azotunu **glutamat dehidrojenazın katalizlediği oksidatif deaminasyon** reaksiyonundan, aspartat ise azotunu **aspartat aminotransferazın katalizlediği okzaloasetatın transaminasyonundan** elde eder.
  - ✓ **Karbon** ve **oksijeni karbondioksitten** elde edilir.
  - ✓ **Üre sadece karaciğerde oluşur** ve daha sonra kanla böbreklere taşınarak **idrarla atılır.**
  - ✓ Üre sentezinin ilk iki reaksiyonu **mitokondride**, diğer reaksiyonları **sitozol**de gerçekleşir.
  - ✓ **Glutamat dehidrojenaz** mitokondride bulunur. Bu enzim **karbamoil fosfata katılan amonyağı temin eder.**
- **Karbamoil fosfat oluşumu;**
  - ✓ **Karbamoil fosfat sentetaz-1'in** kataliziyle karbamoil fosfat oluşumu **iki molekül ATP** harcanarak gerçekleşir.
  - ✓ Karbamoil fosfata **katılan amonyak glutamatın oksidatif deaminasyonu ile elde edilir.**
  - ✓ Bu amonyaktan elde edilen azot atomu daha sonra üre molekülünün azotlarından birini oluşturur.
  - ✓ Karbamoil fosfat sentetaz-1'in aktivitesi için **N-asetilglutamata** ihtiyaç vardır (Not: bir başka enzim olan karbamoil fosfat sentetaz-2 pirimidin biyosentezine katılır. Bu enzimin aktivitesi için N-asetilglutamata ihtiyaç yoktur ve reaksiyon sitozolde gerçekleşir).
- **Sitrülin oluşumu;**
  - ✓ **Ornitin** ve **sitrülin** üre döngüsüne katılan **posttranslasyonel amino asitlerdir.**
  - ✓ Reaksiyon sonucu oluşan sitrülin daha sonra sitozole geçer.
- **Arjininosüksinat sentezi;**
  - ✓ Sitrülin aspartatla birleşerek arjininosüksinatı oluşturur.
  - ✓ **Aspartatın α-amino grubu** üre molekülünün **ikinci azot atomunu sağlar.**
  - ✓ Arjininosüksinatın oluşumunda bir molekül **ATP harcanarak AMP'ye döner** ve PPi açığa çıkar. Bu şekilde üre oluşumunda üçüncü ve son ATP molekülü da harcanmış olur.
- **Arjininosüksinatın parçalanması;**
  - ✓ Arjininosüksinat parçalanarak **arjinin** ve **fumarata** dönüşür.
  - ✓ Bu reaksiyon sonucu oluşan **arjinin ürenin prekürsörüdür.**
  - ✓ **Fumarat** oluşumu ise **üre döngüsü ile** daha başka metabolik yollar arasında ilişki kurar. Fumarat malata dönüşerek mitokondriye girer ve **TCA döngüsüne** katılır veya sitozolik malat, okzaloasetata okside olarak aspartat veya glukoza dönüşebilir.
- **Arjininin ornitin ve üreye parçalanması;**
  - ✓ **Arjinaz, arjinini ornitin** ve **üreye parçalar.**
  - ✓ Arjinaz yalnızca **karaciğerde** bulunur. Bu nedenle diğer dokular da arjinini sentez edebilmelerine karşılık **yalnızca karaciğer arjinini parçalayarak üre sentezleyebilir.**
  - ✓ Arjinin üre sentezi için gerekli olan iki azot ve karbondioksiti içerdiği için direkt olarak üreye dönebilen tek amino asittir.
- **Ürenin sonucu;**
  - ✓ Oluşan üre karaciğerden kana geçerek böbreklere taşınır ve süzülüp idrarla atılır.
  - ✓ Karaciğerde sentezlenen ürenin bir kısmı kandan bağırsaklara difüze olur ve bakteriyel üreazla CO_2 ve NH_3'a parçalanır. Bu amonyak kısmen feçesle çıkar, kısmen de kana reabsorbe olur.

"Üre döngüsü" başlıklı şekile bakınız.

Proteinler



Üre döngüsü

19.

I. Bu metabolik yolda endojen arjinin amino asiti sentezlenir.

II. Sentez döngüsünde toplam 2 yüksek enerjili fosfat bağı hidroliz olur.

III. Sentez sırasında ürenin azotlarından biri aspartat amino asitinden kaynaklanır.

Üre sentezi ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangisi ya da hangileri doğrudur? (Nisan-2013)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve II
E) I ve III

Doğru cevap: E

Üre döngüsü Tıpta Uzmanlık Sınavı açısından bilinmesi gereken en temel konulardan biridir. Bu soruda da üre döngüsü ile ilgili çok önemli bilgiler sorgulanmıştır.

18. sorunun açıklamasına bakınız...

20. Aşağıdakilerden hangisi hiperamonyemi nedenidir? (Nisan-1991, Nisan-1992)

A) Ürik asit döngüsü bozukluğu
B) Üre döngüsü bozukluğu
C) Üronik asit döngüsü bozukluğu
D) Pentoz fosfat yolu bozukluğu
E) Bakır metabolizma bozukluğu

Doğru cevap: B

Proteinler

Soruda, üre döngüsü bozukluklarının hiperamonyemi ile seyrettiğine dair çok temel bir bilgi sorulmaktadır.

- **Hiperamonyemi;**
  - ✓ **Amonyağın kandaki konsantrasyonunun** artması amonyak **intoksikasyonunun belirtilerine** yol açar.
  - ✓ Bu belirtiler **tremor, konuşmanın pelteklеşmesi** ve **bulanık görmedir**.
  - ✓ Amonyak yüksek konsantrasyonlarda koma ve ölüme neden olabilir. Hiperamonyeminin iki şekli vardır;
    1- **Kazanılmış hiperamonyemi:** Alkolizm, hepatit veya biliyer tıkanma sonucu olan **karaciğer sirozu** karaciğer çevresinde kollateral dolaşıma neden olur. Sonuçta portal kan direkt olarak sistemik dolaşıma şantlar yoluyla karışır ve karaciğere uğramaz. Böylece amonyak detoksifiye edilemez ve dolaşımdaki miktarı artar. Yine **böbrek yetmezliğinde** kan yolu ile bağırsaklara gelen üre miktarı artar ve burada üreaz salgılayan bakteriler tarafından parçalanırsa hiperamonyemi gelişebilir.
    2- **Herediter hiperamonyemi:** Üre döngüsü **enzimlerinden beşi ile ilgili genetik eksiklik tanımlanmıştır.** Bu eksiklikler 30.000 canlı doğumda bir görülür. Her vakada yaşamın ilk haftasında üre sentezindeki bozukluğa bağlı olarak hiperamonyemi görülür. Normal doğan ancak ilk birkaç günde kötüleşen ve kan üre azot (BUN) seviyesi düşük, amonyak düzeyi yüksek olan çocuklarda mutlaka üre döngüsü defekti düşünülmelidir. Özellikle **hiperamonyemi Tip -1** ve **Tip-2**'de çok ciddi boyutlardadır. Üre döngüsü enzimlerindeki kalıtsal eksikliklerin hepsi **mental geriliğe** neden olur.

21. Doğduğunda normal olan üç gün sonra, kusma, ensefalopati, beslenememe ve konvülziyon geçirme şikayetleri olan çocukta aşağıdakilerden hangisi düşünülmelidir? (Eylül-1994)

A) Üre döngüsü defekti
B) Kistik fibrozis
C) Galaktozemi
D) Fenilketonüri
E) Glikojen depo hastalığı

Doğru cevap: A

Klinik içerikli bir soru olup, soruda üre döngüsü bozukluklarında görülen temel klinik bulgular sorgulanmıştır.

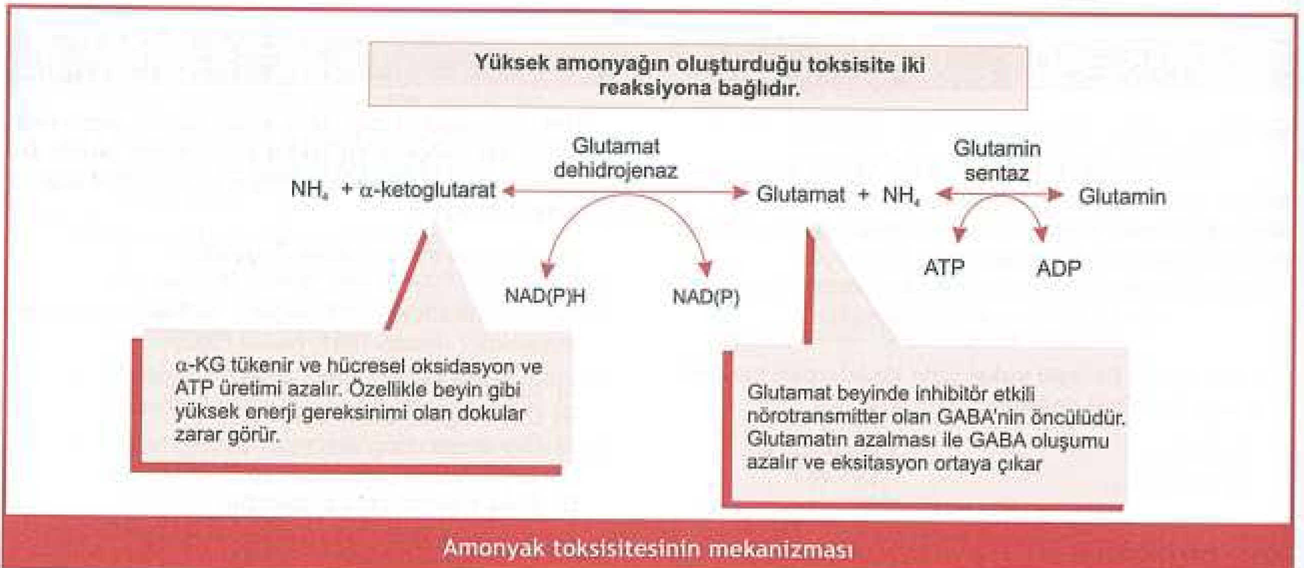
- **Üre döngüsü defektinde;**
  - ✓ **Bebek doğduğunda normaldir.**
  - ✓ Protein almaya başladıktan birkaç gün sonra emmeme, kusma, takipne ve letarji şeklinde başlayan klinik tablo hızla konvülziyon ve koma ile sonuçlanır.
  - ✓ Fizik muayenede nörolojik bulgulara ilave olarak hepatomegali vardır.
  - ✓ **Normal doğan** ancak **ilk birkaç günde kötüleşen** ve **kan BUN seviyesi düşük, amonyak düzeyi yüksek** olan çocuklarda mutlaka **üre döngüsü defekti düşünülmeli**dir.

22. Aşağıdakilerden hangisi amonyağın nörotoksisitesi ile ilgili <u>değildir</u>? (Eylül-2006)

A) Glukoz sentezinin azalması
B) Alfa-ketoglutaratın azalması
C) Mitokondride ATP yapımının azalması
D) Glutamatın azalması
E) Sinir hücresi zarında fonksiyon bozukluğu

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, amonyak yüksekliğinde görülen nörotoksisitenin mekanizmasının bilinmesidir.



Amonyak toksisitesinin mekanizması

Proteinler

- **Yüksek amonyak** düzeylerinin **neden olduğu toksisite** kısmen, glutamat dehidrojenaz reaksiyonundaki **dengenin glutamat oluşumu yönünde bozulmasına bağlıdır.**
- **Bu durum** sitrik asit döngüsünün önemli bir elemanı olan α-**ketoglutaratın kaybına** yol açar ve sonuç olarak hücresel oksidasyon ve **ATP üretimi azalır.** Böylece **özellikle beyin zarar görür**, çünkü yüksek enerji ihtiyacı sitrik asit döngüsü ile karşılanır. **ATP'siz kalan beyin ilk etkilenen dokudur.**
- Diğer bir görüşe göre **biriken amonyak glutamatla birleşir** ve glutamin sentaz enzimi ile **glutamin** ortaya çıkar. Bu reaksiyonda **glutamatın tüketilmesine** yol açabilir. **Glutamat beyinde** inhibitör etkili nörotransmitter olan **GABA'nın öncülüdür.** Glutamatın azalması ile **GABA** oluşumu **azalır** ve **eksitasyonlar** ortaya çıkar.
- Hipoglisemi durumunda da beyin etkilenir. Ama **amonyak artışının glukoz azalması ile ilişkisi yoktur.**

"Amonyak toksisitesinin mekanizması" başlıklı şekile bakınız.

23. Kanda amonyak düzeyinin artması beyin hücrelerinde <u>öncelikle</u> aşağıdaki metabolik yollardan hangisinin aktivitesini azaltır? (Eylül-2012)

A) Trikarboksilik asit döngüsü
B) Glukoneogenez
C) Glikoliz
D) Glikojenez
E) Glikojenoliz

Doğru cevap: A

Soruda, amonyak intoksikasyonunda altta yatan temel patolojik mekanizmaların bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Yüksek amonyak** düzeylerinin **neden olduğu toksisite** kısmen, glutamat dehidrojenaz reaksiyonundaki **dengenin glutamat oluşumu yönünde bozulmasına bağlıdır.**
- **Bu durum** sitrik asit döngüsünün önemli bir elemanı olan α-**ketoglutaratın kaybına yol açar** ve sonuç olarak hücresel oksidasyon ve **ATP üretimi azalır.** Böylece **özellikle beyin zarar görür**, çünkü yüksek enerji ihtiyacı sitrik asit döngüsü ile karşılanır. **ATP'siz kalan beyin ilk etkilenen dokudur.**
- Diğer bir görüşe göre **biriken amonyak glutamatla birleşir** ve glutamin sentaz enzimi ile **glutamin** ortaya çıkar. Bu reaksiyonda **glutamatın tüketilmesine** yol açabilir. **Glutamat beyinde** inhibitör etkili nörotransmitter olan **GABA'nın öncülüdür.** Glutamatın azalması ile **GABA** oluşumu **azalır** ve **eksitasyonlar** ortaya çıkar.
- **Kanda amonyak artışının glukoneogenez, glikoliz, glikojenez** ve **glikojenoliz üzerine etkileri yoktur.**

24. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin yetersizliği konjenital hiperamonemiye neden olur? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Fosfofruktokinaz
B) Dallı zincirli keto asit dehidrojenaz
C) Ornitin transkarbamoilaz
D) Glukoz-6-fosfataz
E) Hidroksimetilglutaril-KoA sentaz

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> I. Karbomoil fosfat sentetaz-1
> II. Ornitin transkarbamoilaz
> III. Glukoz-6-fosfataz
> IV. Hidroksimetilglutaril-KoA redüktaz
> V. Arjininosüksinat liyaz
>
> **Yukardaki enzimlerden hangisi veya hangilerinin eksikliğinde kanda amonyak düzeyleri yüksektir?** (Ağustos-2017 BENZERİ)
>
> A) Yalnız I
> B) Yalnız II
> C) I ve II
> D) I, II ve V
> E) II ve V
>
> ***Doğru cevap: D***

Konjenital olarak üre döngüsündeki enzimlerden biri veya birkaçındaki bir defekt sonucu amonyak nontoksik bir form olan üre haline dönüştürülememektedir. Bu durum amonyak toksisitesi ile karşı karşıya kalmamıza sebep olmaktadır. Sorunun amacı metabolizmada önemli yeri olan üre döngüsü enzimlerinin bilinmesidir.

- **Üre;** amino asitlerden elde edilen **amino** gruplarının **esas atılım formudur.** Üre, idrarda bulunan ve **azot içeren** bileşenlerin **%90**'ını oluşturur.
- Ürenin içerdiği azotlardan birisi **serbest NH_3**'den, diğeri **aspartattan** elde edilir. Ürenin karbon ve oksijeni karbondioksitten elde edilir.
- Üre sadece **karaciğerde oluşur** ve daha sonra kanla **böbreklere taşınarak idrarla atılır.**
- Üre sentezinin ilk iki reaksiyonu **mitokondride** gerçekleşir. Döngünün diğer enzimleri **sitozolde**dir.
- Üre döngüsündeki beş enzimden birinin genetik yetersizliği, üre sentezini etkilemekte doğumdan sonraki ilk bir haftada hiperamonyemi gelişmektedir;
  - ✓ **Karbamoil fosfat sentetaz-1** eksikliğinde **hiperamonyemi tip 1,**
  - ✓ **Ornitin transkarbamoilaz** eksikliğinde **hiperamonyemi tip 2** gözlenir.
  - ✓ **Arjininosüksinat sentetaz** eksikliğinde **sitrülinemi,**
  - ✓ **Arjininosüksinaz** eksikliğinde **arjininosüksinik asidüri** gelişir.
  - ✓ Arjinaz eksikliğinde **hiperarjininemi** gelişmekte fakat diğer üre döngüsü defektlerinin tersine hiperarjinineminin ilk semptomları tipik olarak 2-

Proteinler

4 yaşına kadar gözlenmez. Kan ve beyin omurilik sıvısında arjinin artmıştır, idrarda ise sistinüride gözlenen amino asit paterni (sistein, ornitin, arjinin, lizin) bulunur.

- Seçenekler incelendiğinde **ornitin transkarbomoilaz** ve **arjininosüksinat liyaz** enzimleri üre döngüsünde görevli enzimlerdir. Dolayısıyla bu enzimlerin eksikliklerinde, **konjenital hiperamonyemi** tablosu ortaya çıkar.
- **Ornitin transkarbomoilaz** enzimi karbamoil fosfat ve ornitini birleştirip sitrülin oluşumunu katalizler.
- **Arjininosüksinat liyaz** enzimi, arjininosüksinatı arjinin ve fumarata parçalar.
- **Karbomoil fosfat sentetaz II** enzimi, **sitozolde** pirimidin sentezinde kullanılır. **Karbamoil fosfat sentetaz- (KPS-1)** enzimi ise **mitokondride** üre döngüsünde görevlidir. KPS-1 eksikliğinde tip 1 hiperamonyemi tablosu ortaya çıkar.
- **Glukoz-6-fosfataz enzimi,** kana glukoz serbestleştiren bir enzimdir. Eksikliğinde glikojen depo hastalıklarından **von Gierke** hastalığı ortaya çıkar.
- **Hidroksimetilglutaril-KoA redüktaz** enzimi, kolesterol biyosentezinde düzenleyici basamağı katalizler.
- **Fosfofruktokinaz,** glikolizde görevli ve geri dönüşümsüz bir enzim olup düzenleyici bir enzimdir. Yine bu basamak glikolizde ATP harcanan basamaklardan biridir.
- **Dallı zincirli keto asit dehidrojenaz,** dallı zincirli amino asitlerin yıkımında görevli bir enzimdir. Bu enzim karaciğerde bulunmaz.

Proteinler

25. Akraba evliliğinden olan, kardeşi daha önceden ölmüş ve 15 günlük erkek bebekte kusma, letarji, konvülziyon gelişiyor. Laboratuvar bulgularında kanda amonyak, idrarda orotik asit seviyesi yüksek bulunuyor. Hastada asidoz saptanmıyor.

Bu hastada <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1995)

A) Sitrülinemi
B) Ornitin transkarbomoilaz eksikliği
C) Orotik asidüri
D) Galaktozemi
E) Fenilalanin hidroksilaz eksikliği

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, üre döngüsü defektlerindeki bulgular sorgulanmaktadır.

- **Kanda amonyak yüksekliğinin en sık sebebi üre döngüsünde** yer alan **enzimlerdeki defekttir.**
- Böyle bir hastada asidoz varsa **organik asidemiler** düşünülmeli, asidoz yoksa idrarda orotik asit artışı aranmalıdır. Eğer orotik asit yüksek ise tanı **ornitin transkarbamoilaz** eksikliğidir.

26. **Üre döngüsü tepkimelerini katalizleyen aşağıdaki enzimlerden hangisi, karşısında verilen metabolik hastalığa <u>neden olmaz</u>?** (Nisan 2012)

A) Arjininosüksinat sentetaz - Sitrülinemi
B) Arjininosüksinaz – Arjininosüksinik asidüri
C) Ornitin transkarbamoilaz - Hiperamonyemi tip-2
D) Karbamoil fosfat sentetaz-1 - Hiperamonemi tip-1
E) Arjinaz - Sistinüri

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, üre döngüsünde yer alan enzimlerin ve bunların eksikliğinde görülen üre döngüsü defektlerinin bilinmesidir. Ancak arjinaz-sistinüri seçeneği zor gibi görünen soruyu bir anda kolaylaştırmaktadır.

- **Sistinüri;**
  - ✓ Otozomal resesif geçiş gösterir.
  - ✓ Enzim defekti bilinmiyor.
  - ✓ **Sistin** ve **dibazik** amino asitlerin **(arjinin, lizin, ornitin)** böbrek ve bağırsak **transportunda defekt** vardır.
  - ✓ Böbrekte **geyik boynuzu** şeklinde **sistin taşları** oluşur.
- **Üre döngüsü enzimleri ile ilgili genetik eksiklikler tanımlanmıştır.** Bu eksiklikler 30.000 canlı doğumda bir görülür. Her da yaşamın ilk haftasında üre sentezindeki bozukluğa bağlı olarak hiperamonyemi görülür.
- **Normal doğan**, ancak **ilk birkaç günde kötüleşen** ve **kan BUN seviyesi düşük**, **amonyak düzeyi yüksek** olan çocuklarda mutlaka **üre döngüsü defekti düşünülmelidir**. Özellikle **hiperamonyemi Tip-1** ve **Tip-2** çok ciddi boyutlardadır. Üre döngüsü enzimlerindeki kalıtsal eksikliklerin hepsi **mental geriliğe** neden olur.
  - ✓ **Tip I hiperamonemi → Karbamoil fosfat sentetaz-1** eksik
  - ✓ **Tip II hiperamonemi → Ornitin transkarbamoilaz** eksik
  - ✓ **Sitrüllinüri → Arjininosüksinat sentetaz** eksik
  - ✓ **Arjininosüksinik asidemi → Arjininosüksinat liyaz** eksik
  - ✓ **Hiperarjininemi → Arjinaz enzimi eksikliği** söz konusu

27. **Bir hastaya, benzoik asit veya fenilasetik asitin intravenöz olarak verilmesinin amacı aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-2008)

A) Alkalozu tedavi etmek
B) Asidozu tedavi etmek
C) Folat sentezi için substrat sağlamak
D) Amonyak derişimini düşürmek
E) Fenilketonların idrarla atılımını sağlamak

Doğru cevap: D

Bu soru daha ziyade klinik içerikli olup direkt olarak spot bilgi sorulmuştur.

- Hiperamonyemide hastaya **sodyum benzoat** ve **sodyum fenilasetat** verilerek **amonyak seviyeleri düşürülebilir.**
- **Sodyum benzoat** ve **sodyum fenilasetat** bileşikler glutamat ve glisinle birleşerek suda çözünür hale gelir ve idrarla atılır. Bu maddeler **hiperglisinemi** tedavisinde de verilmektedir.
- Fenil ketonlar fenilpirüvat, fenillaktat, fenilasetat, fenilasetil glutamindir. Fenil ketonüride oluşur.
- Folat sentezi için (paraamino benzoik asit) **PABA** ve glutamik aside bağlanmış **piteridin** bazı gerekir. İnsanlar PABA sentez edemezler.

28. Vücut sıvılarında glisin düzeyi artışı ile giden konjenital hastalıkta aşağıdaki maddelerden hangisi ile glisin düzeyi düşürülür? (Eylül-2002)

A) Bütirik asit
B) Benzen
C) Sodyum benzoat
D) Glutamin
E) Sodyum asetat

Doğru cevap: C

Bu soru daha ziyade klinik içerikli olup direkt olarak spot bilgi sorulmuştur.

- **Hiperamonyeminin önlenmesi ve tedavisi;**
  - ✓ Kardeşi nedeniyle riskte olan ya da antenatal tanı konulan yeni doğanda erken tanı için gerekenler yapılmalıdır.
  - ✓ Hiperamonyemi gelişmesini engellemek için ilk 24 saatte diyetten protein çıkarılır.
  - ✓ **Üre döngüsü bozukluğu** olan hastalar akut hiperamonyemi gelişmesini önlemek için açlık, aşırı protein yüklenmesi, enfeksiyonlar gibi metabolik streslerden mümkün olduğunca korunmalı, anestezi ve cerrahi uygulamalarda dikkatle izlenmelidir.
  - ✓ Böyle durumlarda önlem olarak **protein alımı azaltılır, daha fazla karbonhidrat verilir.** Semptom gelişirse protein kesilerek yüksek enerjiyle birlikte ilaç tedavisine başlanır. Oral alımı tolere edemeyen, kusma veya progresif ensefalopati gelişen hastalar hastaneye yatırılarak gecikmeden intra venöz tedavi başlanmalıdır.
  - ✓ **Hiperamonyeminin** erken bulguları; irritabilite, letarji, kusma ve davranış değişiklikleridir. Bu durumda plazma amonyak, glutamin düzeyleri yanında venöz pH ve pCO_2 değerlendirilmelidir.
  - ✓ **Plazma amonyak düzeyi normalin üst sınırının üç katını** geçtiğinde **acil tedavi** uygulamaları başlatılır.
  - ✓ **İntrakraniyal basınç artsın ya da artmasın, serebral ödem geliştikten sonra tedavi giderek güçleşir.**
  - ✓ Acil tedavide aşağıdaki uygulamalar yapılır;
- **Protein alımı durdurulur.**
- **Protein katabolizmasını önlemek için enerji desteği verilir.** Bu amaçla oral % 10-20 çözünür glukoz polimeri veya protein içermeyen diyet formül veya periferik yolla İV % 10 glukoz, santral venöz yol varsa % 10-25 glukoz uygulanır. Sıvı miktarı hasta yaşı ve durumuna göre ayarlanır. Serebral ödem riski varsa sıvı miktarı kısıtlanır.
- **Alternatif yolla azot atılımını uyarmak;**
  - Amino asitlerle konjuge olarak hızla atılabilen bileşiklerin geliştirilmesi bu alandaki önemli bir aşamadır.
  - Böylece azot vücuttan üre dışı bileşikler olarak atılır, üre döngüsünün yükü azaltılır.
  - İlk kullanılan bileşik **sodyum benzoattır. Benzoat, glisinle konjuge** olarak idrarla hızla atılan **hippürik asiti oluşturur.**
  - Diğer kullanılan ilaç **fenilasetattır**, ancak kötü kokusu nedeniyle **fenil bütirat tercih edilmektedir.** Fenil bütirat, ben zoata göre iki kat daha etkilidir. Fenil bütirat, **karaciğerde fenilasetata okside** olur, bu da daha sonra glutamin ile konjuge olarak, **fenilasetil glutamin şeklinde idrarla** atılır.
  - Önlemlerle plazma amonyak düzeyi 8 saat içinde anlamlı olarak azalmazsa başlangıç dozu tekrarlanmadan hemodiyaliz uygulanır.

29. Hiperamonyemili bir hastada, aşağıdakilerden hangisinin amonyak seviyesinin düşürülmesine katkısı olmaz? (Nisan-2010)

A) Arjinin verilmesi
B) Glutamin verilmesi
C) Diyetle alınan proteinlerin azaltılması
D) Sodyum benzoat verilmesi
E) Fenilasetat verilmesi

Doğru cevap: B

Bu soruda, hiperamonyeminin tedavisi sorgulanmakla birlikte, seçenekte glutaminin olması temel vurgunun bu amino asidin amonyağın depo formu olduğunun sorgulandığını düşündürmektedir.

- **Hiperamonyemide;**
  - ✓ Hastaya **sodyum benzoat** ve **sodyum fenilasetat** verilerek **amonyak seviyeleri düşürülebilir.**
  - ✓ **Diyetle** alınan **proteinlerin azaltılması** da protein yıkımını azalttığı için amonyak oluşumunu engeller.
  - ✓ Üre döngüsü bozukluklarından arjininosüksinat sentetaz ve arjininosüksinat liyaz eksikliğinde **arjinin verilmesi** üre döngüsünü hızlandırır ve amonyağın bu yola girişini aktive eder.
  - ✓ Ancak hiperamonemili bir hastaya **glutamin verilmez.** Çünkü **glutamin,** özellikle böbrek gibi bazı yerlerde glutaminaz ile yıkılırsa **direkt bir amonyak kaynağıdır. Kan amonyak seviyesini yükseltir.**

Proteinler

AMİNOASİTLERLE İLGİLİ METABOLİK HASTALIKLAR

1. Aşağıdakilerden hangisi amino asit metabolizması bozukluğunu göstermez? (Nisan-1993)

A) Bulantı- kusma
B) Letarji
C) Mental retardasyon
D) Düşük doğum ağırlığı
E) İdrar ve terde anormal koku

Doğru cevap: D

Biyokimya branşında eser miktarda karşımıza çıkabilecek, klinik içerikli bir amino asit metabolizma bozukluğu sorusudur.

- **Amino asit metabolizması bozukluklarında;**
  - ✓ **Beslenme bozukluğu, bulantı** ve **kusma**, nörolojik bulgular, keto asidoz, letarji, konvülzyon ve koma, idrarda veya terde kötü koku, idrarda renk değişiklikleri bulunabilir.
- **Düşük doğum ağırlığı ile ilişkisi yoktur.** Genelde bu **bebeklerin normal doğum öyküsü** vardır.

2. Yenidoğanda kalıtsal metabolizma bozukluğunu düşündürmeyen aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1994)

A) Kusma
B) İdrar koku bozukluğu
C) Gaitada gizli kan
D) Metabolik asidoz
E) İdrarda redüktan madde varlığı

Doğru cevap: C

Klinik içerikli bir amino asit metabolizma bozukluğu sorusudur.

Metabolik hastalıkların klinik özellikleri;

- **Santral sinir sisteminde;** letarji, irritabilite, konvülziyon, koma ve ensefalopati görülür.
- **Gastrointestinal sistemde;** beslenme bozukluğu, kusma ve diyare görülür.
- **Solunum sisteminde;** apne, takipne ve respiratuar distres görülebilir
- **Ayrıca bu hastalarda; idrarda redüktan madde** çoğu zaman pozitiftir. **İdrarda özel kokuların bulunması** (küf, akçaağacı şurubu) ve **metabolik asidoz** gibi bulgular görülür.
- **Gaitada gizli kan kalıtsal metabolizma bozukluğunu düşündürmez.**

3. Aşağıdakilerden hangisinin idrardaki artışı amino asit metabolizması ile ilgili kalıtsal bir bozukluğu göstermez? (Eylül-2009)

A) Fenilpirüvat
B) Homojentisik asit
C) Karnitin
D) Dallı zincirli α-ketoasitler
E) Homosistein

Doğru cevap: C

Soruda amino asit metabolizma bozukluklarında idrarda görülen bulguların bilinmesi istenmektedir.

- **Karnitin;**
  - ✓ İki esansiyel özellikteki amino asit olan **lizin** ve **metiyonin**den sentezlenir.
  - ✓ SAM (S-adenozilmetiyonin) lizine 3 metil grubu verir ve oluşan trimetilizinin kısmi proteolizisi ile karnitin sentezlenir.
  - ✓ Esas olarak **karaciğer** ve **böbrekte** sentezlenir.
  - ✓ Görevi, yağ asitlerini (veya açil gruplarını) mitokondri iç zarından mitokondri matriksine taşınmasını sağlamaktır.
  - ✓ **İdrarda karnitin artışı ile giden, herhangi bir amino asit metabolizması bozukluğu yoktur.**
- **Fenilpirüvat**, fenil ketonüride idrarla atılır.
- **Homojentisik asit**, tirozin metabolizması hastalığı olan alkaptonüride artar.
- **Dallı zincirli alfa-ketoasitler**, akçaağaç şurup hastalığında idrarda atılır.
- **Homosistein**, homosistinüride yükselir.

4. Triptofanın, bağırsak ve böbrekteki taşınımının bozulmasıyla ortaya çıkan hastalık aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2014 Orijinal)

A) Alkaptonüri
B) Ürokonik asidüri
C) İzovalerik asidemi
D) Hartnup hastalığı
E) Akçaağaç şurubu idrar hastalığı

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki hastalıkların hangisinde başta triptofan olmak üzere nötral amino asitlerin idrarla atılımı artar? (Nisan-2009, Eylül-2014 BENZERİ)

A) Homosistinüri
B) Hartnup hastalığı
C) Alkaptonüri
D) Tirozinemi
E) Histidinemi

Doğru cevap: B

Hartnup hastalığı İki defa sorulmuş olup, iki farklı bakış açısıyla da bilinmesi istenmiştir; yani genel olarak nötral amino asitlerin, özel olarak triptofanın transport bozukluğunun olduğunun bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Hartnup hastalığı;**
  - ✓ **Triptofan** dahil **nötral amino asitlerin bağırsak** ve **renal taşınmalarındaki** kusu vardır.
  - ✓ Hastalığın işaretleri arasında genel bir **nötral amino asidüri** ve genel olarak **indol türevlerinin atılımında artış** olması vardır, bunun nedeni **emilmeyen triptofanın bağırsak bakterilerince yıkılmasıdır.**

Proteinler

- ✓ Ağır vakalarda ensefalopatiye bağlı **mental retardasyon**, pellegraya benzer **fotosensitif deri raşı**, kaşıntılı kronik ekzema, serebellar ataksi görülür. Ataksi nöbetleri sırasında psikolojik bozukluklar, iritabilite, emosyonel dengesizlik, intihar eğilimi olabilir.

- **Homosistinüri;**
  - ✓ **Sistatiyonin sentetaz** eksiktir.
  - ✓ Otozomal resesif geçiş gösterir.
  - ✓ **Metiyonin metabolizmasının en sık** görülen bozukluğudur.
  - ✓ **Kanda metiyonin artmıştır** ve **homosistinüri görülür.**
  - ✓ **Üç yaşlarında ektopia lentis (lens subluksasyonu)** oluşur.
  - ✓ İleri yaşlarda astigmatizm, glokom, katarakt, retinal dekolman ve optik atrofi gelişebilir.
  - ✓ **Marfan'a benzer görünüm** (ince uzun boy, uzun ekstremite, araknodaktili, skolyoz, pektus ekskavatum veya karinatum, genu valgum, pes kavus, yüksek damak, diş sayısında fazlalık gibi) gelişir.
  - ✓ **Kardiyovasküler** hastalık **riski** artmıştır.
- **Alkaptonüri;**
  - ✓ **Tirozin katabolizması** ile ilgili bir hastalıktır.
  - ✓ En tipik bulgusu hastaların **idrarı açık havada bekletince** biriken homojentisik asit nedeniyle **siyahlaşmasıdır.**
  - ✓ Hastalığın geç evrelerinde bağ dokuda da genel bir pigmentasyon **(okronozis)** ve artrit gelişir.
  - ✓ Metabolik kusur **homojentisik asit oksidaz eksikliğidir**.
- **Tirozinemi;**
  - ✓ **Tip I' de fumarilasetoasetat hidrolaz** enzimi eksiktir.
  - ✓ Tirozin ve metiyonin kanda orta derecede yükselir.
  - ✓ Serumda ve idrarda tirozin metabolitleri (tiramin, para-hidroksifenilpürivik asit, parahidroksifenillaktik asit, parah idroksifenilasetikasit, homojentisik asit, süksinil asetoasetik
  - ✓ **İdrar balık** veya **lahana** gibi **kokar.**
  - ✓ Bu metabolitler (özellikle **süksinil aseton) karaciğer** ve **böbrek tübülüleri üzerinde toksik etki yapar.** Bu nedenle **hepatorenal tirozinemi** denilir.
  - ✓ Tedavi edilmeyen olgular, 6-8 aylıkken karaciğer yetmezliğinden ölürler.
- **Histidinemi;**
  - ✓ **Histidaz** enzimi eksiktir.
  - ✓ Histidinin ürokonik aside çevrimi bozulmuştur.
  - ✓ **Kan** ve **idrarda histidin artışı** ile karakterize olan bu sendrom olguların çoğunda iyi seyirlidir.
- **İzovalerik asidemi;**
  - ✓ Yenidoğanda **idrarda terli ayak kokusu, ağır asidoz, amonyak yüksekliği** ve **kusma** ile karakterizedir.
  - ✓ Letarji, konvülziyon ve koma görülebilir. Nötropeni, trombositopeni bulunabilir.
  - ✓ Tedavi edilmezse ölümle sonuçlanabilir.
  - ✓ Akut tablo, glisin, karnitin, sıvı ve kalori takviyesi, exchange transfüzyon veya periton dializi ile tedavi edilir.
- **Akçaağaç şurubu hastalığı;**
  - ✓ Valin, lösin, izolösin amino asitlerinin ketoasitlerinin dekarboksilasyonunda fonksiyon gören kompleks ve mitokondriyal enzim sistemi olan **"dallı zincirli alfa-ketoasit dehidrojenaz"** eksikliği vardır.
  - ✓ Dallı zincirli amino asitler ve bu amino asitlerin ketoasitleri, kanda ve idrarda yükselir.
  - ✓ Bu ketoasitlerin kokusu **akçaağaç ağacı**ndan elde edilen **reçine kokusuna benzer.** Avrupa'da **yanmış şeker kokusu**na, Türkiye'de **çemen kokusuna** benzetilir.

5. İdrarında homojentisik asit artışı olan bir bebeğin idrarı ile kirlenmiş bezi bekletilince koyu renk alıyor. Bu bebekte aşağıdaki metabolik hastalıklardan hangisi vardır? (Eylül-1987, Eylül-1990, Nisan-1995, Nisan-1996, Nisan-1998)

A) Fenilketonüri
B) Pompe hastalığı
C) Hartnup hastalığı
D) Alkaptonüri
E) Albinizm

Doğru cevap: D

Alkaptonüri TUS' da 7 defa ve neredeyse her yönüyle sorulmuş önemli bir metabolik hastalıktır.

- **Alkaptonüri;**
  - ✓ *** Tirozin katabolizması defektidir.**
  - ✓ Tirozin katabolizmasında tirozin homojentisik aside yıkılır. Homojentisik asit ise **homogentisat oksidaz** ile maleil asetoasetata çevrilir. Eğer homojentisik asit oksidaz eksik ise homogentisat birikir.
  - ✓ *** Homojentisik asit oksidaz** eksiktir.
  - ✓ Bu enzim aromatik halkayı açan demir içeren bir metallo proteinidir.
  - ✓ Enzim eksikliği nedeniyle *** homojentisik asit parçalanamaz, vücutta birikir.**
  - ✓ *** İdrar beklemekle koyulaşır. Kundak bezi yıkanmadan beklerse siyahlaşır.** Yıkamakla çıkmaz.
  - ✓ Siyahlaşma, homojentisik asitin oksidasyon ve polimerizasyonuna bağlıdır.
  - ✓ Bu olay, **alkalik pH da kolaylaşır.** Asit idrarda görülmez.

✓ Bu nedenle tanı gözden kaçabilir. Kartilajlarda, diğer mezanşimal dokularda, yanaklarda, burun ve kulaklarda, sklerada homojentisik asit birikmesine bağlı siyahlaşma **(alkaptonürik okronozis)**, eklemlerde zamanla dejenerasyon oluşur. Birikim yavaş olduğu için adult dönemde görülür.

6. Bir anne bebeğinin kirli bezinin beklediğinde karardığını ifade ediyor.

Bu bebekte aşağıdaki amino asitlerden hangisine bağlı metabolik bozukluk düşünülür? (Nisan-2015 Orijinal)

A) Glutamin
B) Histidin
C) Triptofan
D) Lösin
E) Tirozin

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Homojentisik asit oksidaz eksikliği olan alkaptonüride hangi amino asit katabolizması bozukluğu söz konusudur?** (Nisan 1993, Nisan-2015 BENZERİ)
>
> A) Fenil alanin
> B) Lösin
> C) Tirozin
> D) İzolösin
> E) Triptofan
>
> ***Doğru cevap: C***

Alkaptonüri, TUS'da her yönüyle ve sıklıkla sorulan bir soru başlığıdır.

TUS'da daha önce birçok kez Alkaptonüri soru olarak soruldu. Soruda alkaptonüri kliniği verilip alkaptonürinin bir tirozin metabolizma defekti olduğunun bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Alkaptonüri;**
  - ✓ **Tirozin katabolizmasında** fonksiyon gören **homojentizik asit oksidaz eksikliği** sonucu oluşur.
  - ✓ İdrarla homojentisik asit itrahı, dokularda homojentisik asit ve onun oksidasyon ürünlerinin birikmesi ile karakterizedir.
  - ✓ **İdrar beklemekle koyulaşır. Kundak bezi yıkanmadan beklerse siyahlaşır.** Yıkamakla çıkmaz. Siyahlaşma, homojentizik asitin oksidasyon ve polimerizasyonuna bağlıdır. Bu olay, alkalik pH'de kolaylaşır. Kartilajlarda, diğer mezanşimal dokularda, yanaklarda, burun ve kulaklarda, sklerada homojentisik asit birikmesine bağlı siyahlaşma (alkaptonürik okronozis), eklemlerde dejenerasyon oluşur.
- **Triptofan;**
  - ✓ Esansiyel amino asittir.
  - ✓ **Nikotinik asit, melatonin** ve **serotonin prekürsörüdür.**
  - ✓ **Hartnup hastalığında, triptofanın** bağırsak ve böbrek transportu bozuktur. Diğer **nötral amino asitlerin böbrek transportu da** bozulur.
- **Lösin, izolösin, valin;**
  - ✓ **Dallı zincirli** amino asitlerdir.
  - ✓ Bu üç amino asitin alfa ketoasitlerinin dekarboksilasyonunda fonksiyon gören **"dallı zincirli alfa ketoasit dehidrojenaz"** eksikliğinde Akçaağaç Şurup Hastalığı görülür.
  - ✓ Bu hastalarda dallı zincirli amino asitler ve bu amino asitlerin ketoasitleri, kanda ve idrarda yükselir. Bu ketoasitlerin kokusu Akçaağaç ağacından elde edilen reçine kokusuna benzer.
  - ✓ Avrupa'da **yanmış şeker kokusuna**, Türkiye'de **çemen kokusuna** benzetilir.
- **Histidinemi;**
  - ✓ **Histidaz** enzimi **eksik**tir.
  - ✓ **Kanda** ve **idrarda histidin düzeyleri artar.**
  - ✓ Klinik açıdan **büyüme geriliği, mental retardasyon** ve **konuşma bozukluğu** vardır.

7. **Havayla temas sonucu idrar renginin koyu kahverengiye dönüşmesi, bağ dokusunda siyah pigment birikimi ve homogentisik asit oksidaz defekti ile karakterize amino asit katabolizma bozukluğu aşağıdakilerden hangisidir?** (Şubat 2018 Orijinal)

A) Histidinemi
B) Alkaptonüri
C) Homosistinemi
D) Glisinemi
E) Fenilketonüri

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Alkaptonüri hastalığı ile ilgili aşağıdakilerden hangisi <u>yanlıştır</u>?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) Homojentizik asit oksidaz enzimi eksiktir.
> B) Okronozis adı verilen dokularda siyahlaşma izlenir.
> C) Kalça ve diz gibi eklemlerde artrit oluşur.
> D) Havayla temas ettiğinde idrar koyulaşır.
> E) Metiyonin metabolizma bozukluğudur.
>
> ***Doğru cevap: E***

Alkaptonüri daha önce klinik özellikleri ve eksik olan enzimiyle sorulmuştu. Çıkmış TUS sorularına hakim birinin kolaylıkla yapabileceği bir sorudur.

- **Alkaptonüri:** Tirozin katabolizmasında fonksiyon gören **homojentizik asit oksidaz** eksikliği sonucu oluşur. İdrarla homojentisik asit itrahı, dokularda homojentizik asit ve onun oksidasyon ürünlerinin birikmesi ile karakterizedir. **İdrar beklemekle koyulaşır.** Kartilajlarda, diğer mezanşimal dokularda, yanaklarda, burun ve kulaklarda, sklerada homojentizik asit birikmesine bağlı siyahlaşma **(alkaptonürik okronozis)**, eklemlerde dejenerasyon oluşur. Birikim yavaş olduğu için erişkin dönemde görülür. Önce vertebral kolonda daha sonra ekstremitelerde (kalça, diz) **artrit** oluşur.
- **Histidinemi:** Histidaz enzimi eksiktir. Histidinemi ve histidinüri bulunur.Büyüme geriliği, mental retardasyon ve konuşma bozukluğu vardır. Diyet tedavisi denenmektedir.

- **Homosistinüri tip I (Klasik homosistinüri):** Sistatiyonin sentaz eksiktir. Otozomal resesif geçiş gösterir. Metiyonin metabolizması ile ilgili en sık görülen bozukluktur. Kilo alamama, gelişme geriliği bulunur. Üç yaşlarında ektopia lentis (lens subluksasyonu) oluşur. Marfan'a benzer görünüm (ince uzun boy, uzun ekstremite, araknodaktili, skolyoz, pektus ekskavatum veya karinatum, genu valgum, pes kavus, yüksek damak, diş sayısında fazlalık gibi) gelişir.
- **Fenilketonüri (FKU)** fenilalanin hidroksilaz enzimindeki bir eksiklik sonucu olur. Amino asit metabolizması ile ilgili en sık rastlanan bozukluktur. Mental gerilik, yürüme ve konuşma bozukluğu, nöbetler, hiperaktivite, tremor, mikrosefali ve gelişme geriliği fenilketonürinin karakteristik bulgularıdır.
- **Nonketotik hiperglisinemi,** nadir doğuştan bir glisin metabolizma bozukluğudur. Merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere tüm vücut dokularında glisin birikir.

8. **Mental gerilik, mikrosefali, seboreik cilt lezyonları, konvülziyon geçirme, açık saç rengi ve mavi göz bulguları görülen fenilketonürili bir hastada idrarda <u>görülmeyen</u> metabolit aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-1995, Nisan-1997)

A) Fenilasetil glutamin B) Fenilpirüvat
C) Fenillaktat D) Fenilasetat
E) Fenilizotiyosiyanat

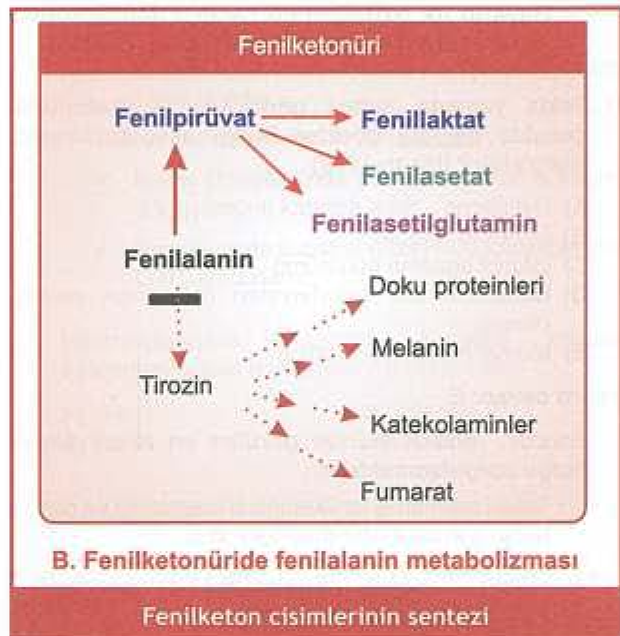
Doğru cevap: E

Fenilketonüri TUS' da biyokimya açısından sevilen bir konudur. Hemen hemen her yönüyle sorulmuştur.

- **Fenilizotiyosiyanat (Edman Ayıracı), proteinlerin primer yapısını belirlenmesinde kullanılan** bir ayıraçtır.
- **Fenilketonüri (FKU);**
  - ✓ **Fenilalanin hidroksilaz** enzimi **eksiktir.**
  - ✓ Amino asit metabolizması ile ilgili **en sık** rastlanan bozukluktur.
  - ✓ Hiperfenilalaninemiler aynı zamanda koenzim olan **tetrahidrobiopterinin (BH4)** sentez veya indirgenmesini sağlayan enzimlerle ilgili bir bozukluk olduğunda da görülebilir.
- **Fenilketonürinin özellikleri**
  - ✓ **Artmış fenilalanin:** Fenilalanin dokularda, plazmada ve idrarda yüksek miktarda bulunur. Fenilalanin hidroksilazın normal fonksiyon gösterdiği durumlarda önemli miktarda üretilmeyen **fenilpirüvat** (diğer fenilketon cisimlerinin de **öncüsüdür**), **fenillaktat**, **fenilasetat** ve **fenilasetil glutamin** konsantrasyonları da artmıştır. Fenilasetat ter ve idrarın karakteristik kokusunu verir. **Ter ve idrarda fare idrarı (veya fare leşi) kokusu** oluşur.
  - ✓ **MSS semptomları: Mental gerilik, yürüme** ve **konuşma bozukluğu, nöbetler, hiperaktivite, tremor, mikrosefali** ve **gelişme geriliği** fenilketonürinin karakteristik bulgularıdır. Tedavi edilmemiş fenilketonüri vakalarında bir yaş civarında mental gerilik belirginleşir. Epileptik ataklar ve anormal EEG sıktır.
  - ✓ **Hipopigmentasyon:** FKU hastalarında **pigmentasyonda azalma** vardır (açık saçlar, açık renk cilt ve mavi gözler).
  - ✓ **İlk belirtiler, kusma, idrarın fare gibi kokmasıdır.** Hastalar kusma nedeniyle pilor stenozu sanılabilir. Tedavi gecikirse **mental retardasyon gelişir. Renk açılır** (göz, saç, deri). Ekzema oluşur. Seboreik ekzematoit deri rushı şeklindedir. **Hipertonisite, hiperaktivite gözlenebilir.** Vakaların %25 inde konvülziyon görülür.



A. Sağlıklı bireylerde fenilalanin metabolizması



B. Fenilketonüride fenilalanin metabolizması

Proteinler

9. Fenilketonüri hastalarında oluşan fenilasetat, aşağıdaki bileşiklerden hangisiyle konjuge edilerek idrarla atılır? (Aralık-2010)

A) Glutamin
B) Glukuronik asit
C) Sülfat
D) Glutatyon
E) Asparajin

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, fenilketonüride idrarda görülen bir metabolit farklı bir bakış açısıyla sorgulanmaktadır.

- Fenilketonüri hastalarında, kanda **fenilalanin artar.** Ayrıca **fenilalaninin metabolitleri** (fenillaktat, fenilpirüvat, fenilasetat ve fenilasetil glutamin) **idrarla atılır.**

10. Fenilketonürili bir hastada ilk 24 saatte görülme olasılığı <u>en az</u> olan bulgu aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan- 1992)

A) Kanda fenil laktat yüksekliği
B) Guthrie testi pozitifliği
C) $FeCl_3$ testi pozitifliği
D) Kanda 4 mg/dl üzeri fenilalanin seviyesi
E) İdrarda fenil pirüvik asit artışı

Doğru cevap: C

Soruda, seçeneklerde ayrıntıya da girerek fenilketonürinin özelliklerinin bilinmesi amaçlanmıştır.

- Beslenmenin hemen doğumdan sonra başlatıldığı hasta bebeklerde **kan fenilalanin düzeyi** ilk 4 saatte **Guthrie testini (+)** yapacak kadar (>4 mg/dl) **yükselir**.
- İdrarda fenilalanin metabolitleri **(fenilpirüvat, fenillaktat** ve **fenilasetat)** artar.
- **Hayatın ilk haftalarında** hastada **fenilketonüri** olduğu halde **$FeCl_3$ testi** negatif sonuç verebilir.

11. Sekiz yaşında tedavi görmemiş fenilketonürili çocukta <u>en çok</u> görülen bulgu aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1989)

A) Uyuklama
B) İyi beslenmeme
C) İnfantil egzema görünümü
D) Derilerinin aile bireylerinden daha açık renkte olması
E) Mental motor retardasyon

Doğru cevap: E

Soruda, fenilketonüride görülen en temel klinik bulgu sorgulanmaktadır.

- Tedavi edilmemiş fenilketonürili hastalarda en çarpıcı bulgu mental-motor retardasyondur.
- Beslenme bozukluğu, kusma ve irritabilite daha çok erken dönemlerde ortaya çıkar. Vakaların ancak % 20-40'ında cildin duyarlı yerlerinde ekzamatöz lezyonlar görülebilir. **Genellikle saç cilt göz rengi açıktır** (sarı saç - mavi göz). Ancak anne baba gibi koyu renkli olanlar da vardır.

12. Fenilketonüride kesin tanıyı nasıl koyarsınız? (Nisan-1989)

A) Kan fenilalanin düzeyini ölçerek
B) Fenilalanin hidroksilaz enzim düzeyi ölçerek
C) Ferri klorür testi yaparak
D) Fenilalanin alınımının kontrolü ile
E) Zeka geriliğinin tesbiti ile

Doğru cevap: A

Fenilketonürinin kesin tanısının kan fenilalanin düzeyi ile konulduğunun bilinmesi istenmektedir.

- **Hayatın ilk haftalarında** hastada **fenilketonüri** olduğu halde **$FeCl_3$ testi** negatif sonuç verebilir. Bu dönemde teşhis, **kan fenilalanin düzeyi** değerlendirilerek (>20 mg/dl) yapılmalıdır. Karaciğer fenilalanin **hidroksilaz enzim aktivitesi** de ölçülmelidir.
- FKU **yenidoğanların taranmasıyla** saptanır. Bu amaçla bakteriyel bir test olan **Guthrie testi** kullanılır. Semi kantitatif bir metod olup 4mg/dl altındaki fenilalanin düzeyini göstermez. FKU'li yenidoğanlar sıklıkla normal kan fenilalanin düzeyine sahiptirler; çünkü anne, plasenta yoluyla hasta bebeğin kanından yüksek fenilalanin miktarını temizler. Bu nedenle doğumda yapılan testler yanlış negatif sonuç verebilir. Normalde **anne sütü** veya **hazır mama ile 48 saat süren beslenmenin sonucunda teşhis konacak kan fenilalanin düzeyleri oluşur**.
- Tanıda **fenilalanin hidroksilaz enzimi ölçülebilir**. Ancak bu enzim aktivitesini ölçmek **kofaktör olan tetrahidrobiopterin eksikliğini** göstermez.
- **Kesin tanıda, kan fenilalanin düzeyinin yüksekliğinin** gösterilmesi önemlidir.
- **Fenilalaninin/ tirozin oranının 2,5 üzerinde olması** da kesin **tanıda önemli** bir göstergedir.

13. Fenilketonüri taraması için <u>en sık</u> ve yaygın kullanılan test aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2001)

A) Ter testi
B) Guthrie testi
C) Fe Cl_3
D) Fenilalanin düzeyi
E) İdrarda keton araştırılması

Doğru cevap: B

Soruda, fenilketonürinin tanısına dair çok temel bir bilginin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Yenidoğanlarda tarama testi** olarak, bakteriyel (B. subtilis) inhibisyon prensibine dayalı bir test olan **Guthrie testi kullanılır.**
- Bu test için de bebeğin en az 48 saat proteinli gıda ile beslenmesi gerekir. Yoksa (-) sonuç verebilir.
- Guthrie testinde şüpheli çıkan hastalarda kan fenilalanin düzeyi değerlendirilir.

14. Aşağıdaki hastalıkların hangisinde karaciğerde patoloji görülmez? (Eylül-1997)

A) Tirozinemi B) Fenilketonüri
C) Galaktozemi D) Alfa-1 antitripsin eksikliği
E) Glikojen depo hastalığı

Doğru cevap: B

Klinik yaklaşımın ön planda tutulduğu bir soru olup, soruda bazı önemli metabolik hastalıkların klinik özelliklerinin bilinmesi istenmektedir.

- Karbonhidrat metabolizması bozukluğu ile giden, **galaktozemi** ve **glikojen depo hastalıklarında** karaciğer etkilenir.
- **Herediter tirozinemi tip-1**'de, **fumaril asetoasetat hidrolaz** eksiktir. Bu hastalarda biriken tirozin metabolitleri özellikle de süksinil aseton karaciğer ve böbrekler üzerinde toksiktir. Bu hastalığın diğer adı **hepato-renal tirozinemi** olarak geçer.
- **Alfa-1 antitripsin eksikliği,** siroza yol açabilmektedir.
- **Fenilketonüri**de, en erken belirti kusmadır. Hastalar kusma nedeniyle pilor stenozu sanılabilir. Tedavi gecikirse mental retardasyon gelişir. Birinci yılın sonunda IQ 50 ye düşer. Renk açılır (göz, saç, deri). Ekzema oluşur. Seboreik ekzematoit deri raşı şeklindedir. Hipertonisite, hiperaktivite gözlenebilir. Vakaların % 25 inde konvülziyon görülür. % 50 vakada EEG anormallikleri oluşur. Büyüme ve gelişme geriliği bulunur. Mikrosefaliktirler. Maksillaları belirgin, dişleri aralıklıdır. Mine defekti bulunur.
- **Fenilketonüride, karaciğer hasarı görülmez.**

15. Blue Diaper sendromunda hangi amino asit metabolizması bozukluğu görülür? (Eylül-1989)

A) Treonin B) Triptofan
C) Metiyonin D) Valin
E) Lösin

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, triptofan metabolizması ile ilgili bir bozukluğun bilinmesidir.

- Bağırsaklardan amino asit taşınmasında izole bir defektten kaynaklanır.
- **Triptofan absorbsiyonu**nun bozuk olduğu bu hastalıkta çocuğun bezleri maviye boyanır.
- Emilemeyen **triptofan** kolon bakterileri tarafından indol ve indikana dönüştürülür. **Havayla temas edince, indigo mavisi bir renk oluşur.**

16. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin eksikliğinde akçaağaç şurubu idrar hastalığı meydana gelir? (Nisan-2016 Orijinal)

A) Transaminaz
B) Propiyonil-KoA karboksilaz
C) Alfa-keto asit dehidrojenaz
D) Tiyolaz
E) Süksinil-KoA sentetaz

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Alfa-ketoasit dehidrojenaz eksikliği ile giden Akçağaç şurup (Mapple Syrup) hastalığında aşağıdaki amino asitlerden hangisi birikir? (Nisan-1991, Nisan-2016 BENZERİ)

A) Lösin
B) Histidin
C) Prolin
D) Glisin
E) Alanin

Doğru cevap: A

Soruda, Akçaağaç şurubu hastalığında eksik olan enzim ve biriken amino asidin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Akçaağaç Şurubu Hastalığı;**
  - ✓ Dallı zincirli amino asitler lösin, izolösin ve valindir.
  - ✓ Dallı zincirli amino asitlerin ketoasitlerinin dekarboksilasyonunda fonksiyon gören kompleks ve mitokondrial bir enzim sistemi olan **"dallı zincirli alfa ketoasit dehidrojenaz"** eksikliği vardır.
  - ✓ **Dallı zincirli amino asitler** ve bu amino asitlerin **ketoasitleri**, kanda ve idrarda yükselir.
  - ✓ Bu ketoasitlerin kokusu **Maple ağacından elde edilen reçine kokusuna benzer. Avrupada yanmış şeker kokusuna, Türkiye'de çemen kokusuna benzetilir.** Hayatta kalan çocuklarda yaygın beyin hasarı oluşur.
- **Transaminaz;**
  - ✓ Amino asitlerden azotun uzaklaştırılması, transaminaz ve oksidatif deaminasyon reaksiyonları ile gerçekleşir.
- **Propiyonil-KoA karboksilaz;**
  - ✓ Propiyonil-KoA'nın metilmalonil-KoA'ya dönüşümünü kataliz eder.
- **Tiyolaz;**
  - ✓ 2 Asetil-KoA'nın asetoasetil-KoA'ya dönüşümünü katalize eder.
- **Süksinil-KoA sentetaz (Süksinat tiyokinaz);**
  - ✓ Krebs Döngüsü'nde süksinil-KoA'nın süksinata dönüşümünü katalize eder.
  - ✓ Reaksiyonda substrat düzeyinde fosforilasyonla GTP sentezlenir.

17. Hiperokzalüride okzalatın endojen kaynağı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1993)

A) Serin B) Histidin
C) Lösin D) Valin
E) Glisin

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, hiperokzalüri ile ilgili temel bir bilginin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Hiperokzalüride diyete bağlı olmaksızın** idrarda aşırı bir **okzalüri vardır.** Hastalarda kalsiyum okzalat ürolithiazis ve ileri evrelerde böbrek yetersizliği ve hipertansiyon vardır.

- Okzalatın **endojen kaynağı glisindir**. Glisin, okzalatın ön maddesi olan glioksilatı oluşturmak için deamine olur. Metabolik defekt **glioksilat katabolizması**ndaki bozukluktan kaynaklanır. Bu durumda aşırı miktardaki glioksilat, okzalata okside olur.

18. Uzun ince ekstremite, araknodaktili, lens subluksasyonu ve tekrarlayan tromboembolik ataklarla giden bozukluk aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1995)

A) Homosistinüri
B) Hartnup
C) Sistinozis
D) Fankoni sendromu
E) İzovalerik asidemi

Doğru cevap: A

Soruda, lens subluksasyonu görülen hastalıkların bilinmesi istenmektedir.

- **Homosistinüri;**
  - ✓ **Sistatiyonin sentetaz** eksiktir.
  - ✓ Otozomal resesif geçiş gösterir.
  - ✓ Metiyonin metabolizmasının **en sık** görülen bozukluğudur.
  - ✓ **Kanda metiyonin artmıştır** ve **homosistinüri görülür.**
  - ✓ Üç yaşlarında ektopia lentis **(lens subluksasyonu)** oluşur.
  - ✓ İleri yaşlarda astigmatizm, glokom, katarakt, retinal dekolman ve optik atrofi gelişebilir.
  - ✓ **Marfan'a benzer görünüm** (ince uzun boy, uzun ekstremite, araknodaktili, skolyoz, pektus ekskavatum veya karinatum, genu valgum, pes kavus, yüksek damak, diş sayısında fazlalık gibi) gelişir.
  - ✓ Özellikle beyinde oluşan **tromboembolik olaylar** sıktır.
  - ✓ **Kardiyovasküler hastalık riski artmıştır.**
- **Marfan sendromu (araknodaktili);**
  - ✓ Bu hastalık bir **kollajen bozukluğu olmayıp elastik liflerde bir bozukluk vardır.**
  - ✓ 15. Kromozom glikoprotein yapılı "fibrillin"i kodlar.
  - ✓ Bu hastalarda **fibrillin defekti** vardır.
  - ✓ **Uzun ve ince ekstremiteler, lens subluksasyonu (ektopia lentis), iskelet kası deformiteleri, aort anevrizması** görülür.
- **Hartnup hastalığı;**
  - ✓ **Triptofan** dahil **nötral amino asitlerin bağırsak** ve **renal taşınmalarındaki** kusu vardır.
  - ✓ Hastalığın işaretleri arasında genel bir **nötral amino asidüri** ve genel olarak **indol türevlerinin atılımında artış** olması vardır, bunun nedeni **emilmeyen triptofanın bağırsak bakterilerince yıkılmasıdır.**
  - ✓ Ağır vakalarda ensefalopatiye bağlı **mental retardasyon**, pellegraya benzer **fotosensitif deri raşı**, kaşıntılı kronik ekzema, serebellar ataksi görülür. Ataksi nöbetleri sırasında psikolojik bozukluklar, iritabilite, emosyonel dengesizlik, intihar eğilimi olabilir.
- **İzovalerik asidemi;**
  - ✓ Yenidoğanda **idrarda terli ayak kokusu, ağır asidoz, amonyak yüksekliği** ve **kusma** ile karakterizedir.
  - ✓ Letarji, konvülziyon ve koma görülebilir. Nötropeni, trombositopeni bulunabilir.
  - ✓ Tedavi edilmezse ölümle sonuçlanabilir.
  - ✓ Akut tablo, glisin, karnitin, sıvı ve kalori takviyesi, exchange transfüzyon veya periton dializi ile tedavi edilir.
- **Lens subluksasyonu ile seyreden bazı sistemik hastalıklar;**
  - ✓ **Marfan sendromu**
  - ✓ **Homosistinüri**
  - ✓ **Weill-Marchesani sendromu**
  - ✓ **Sülfit oksidaz eksikliği**

19. Albinizmde melanin sentezi bozukluğuna yol açan temel enzim defekti aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1991, Nisan-1995, Nisan-2004, Eylül-2005)

A) Dopamin beta-hidroksilaz
B) Dopa- dekarboksilaz
C) Tirozinaz
D) Fenilalanin hidroksilaz
E) Histidaz

Doğru cevap: C

Albinizm ve enzim eksikliği TUS'da sıkça sorulan ve bilinmesi gereken en temel bilgilerden biridir.

- **Albinizm;**
  - ✓ En az 6 varyant tanımlanmıştır.
  - ✓ **Tirozinaz, permeaz** gibi tirozin metabolizması ile ilgili enzimler **eksiktir.**
  - ✓ Otozomal resesif kalıtımla geçer.
  - ✓ **Ağır seyirli** olan şekli, **tirozinaz eksikliğidir** (Tip I, tirozinaz negatif).
  - ✓ Tirozinaz enziminin geni 11q üzerinde saptanmıştır. Çok çeşitli mutasyonları gösterilmiştir.
  - ✓ Tirozinaz, melanozomlar içinde normalde bulunur.
  - ✓ **Permeaz eksikliğinde** (Tip II, tirozinaz pozitif) **tirozin, melanozomlar içine transfer edilemez.** Albinizmin en **sık görülen şeklidir.**
  - ✓ Cilt sarı, saçlar gümüş rengindedir. Gözde iris ve fundusta pigment yoktur. İris gri veya mavi görünür.

Proteinler

✓ Ayrıca gözde: refraksiyon (kırılma) kusurları, şaşılık, nistagmus, fotofobi bulunur.

✓ **Tirozinaz eksikliğinde devamlı görme kaybı** gibi göz kusurları bulunur. **Körlük** ve **deri kanseri en önemli sekelleridir.**

20. Hiperamonyemili, kusma-letarjisi olan ve konvülziyonları görülen, asidotik bebekte en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1996)

A) Galaktozemi
B) Mastositoz
C) Fenilketonüri
D) Neonatal hepatit
E) Organik asidemi

Doğru cevap: E

Klinik ağırlıklı bir soru olup, bazı metabolik bozuklukların klinik özelliklerinin bilinmesi amaçlanmıştır.

- Amino asitlerin yıkımı sonucu **serbest amonyak** oluşur.
- Üre döngüsünde 5 enzim vardır. Bunların **eksikliği** sonucu hiperamonyemi **oluşur.**
- Kusma, letarji, konvülziyon bütün metabolik hastalıklarda olabilen **nonspesifik semptomlardır.**
- **Üre döngüsü enzim defektlerinde** asidoz değil, **respiratuar alkaloz** görülür.
- **Asidoz varsa,** organik asitlere bakılmalı ve **organik asidemi düşünülmelidir.**

21. Histidinemi olarak bilinen hastalıkta aşağıdaki enzimlerden hangisi eksiktir? (Eylül-2008)

A) Histidaz
B) Histidin transaminaz
C) Formimino transferaz
D) İmidazolon propionaz
E) Histidin dekarboksilaz

Doğru cevap: A

Histidinemide eksik olan enzim sorulmakta olup, çeldiricileri ile birlikte güzel bir sorudur.

- **Histidinemi;**
  - ✓ **Histidaz** enzimi **eksiktir.**
  - ✓ Histidinemi ve histidinüri bulunur.
  - ✓ Büyüme geriliği, mental retardasyon ve konuşma bozukluğu vardır.
  - ✓ Genellikle iyi seyirlidir.
- **İmidazolon propionaz**, **formimino transferaz** histidin yıkımındaki diğer enzimlerdir.
- **Histidin dekarboksilaz**, histidini histamine çeviren enzimdir.

Proteinler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Tripsinojenden tripsin dönüşümünü başlatan enzim... Enteropeptidaz
2. Zimojenlerin ortak aktivatörü hangisidir... Tripsin
3. Dibazik amino asitlerin idrarla atılımı hangi hastalıkta artmıştır... Sistinüri
4. Sistinüride hangi amino asitin idrarla atılımı görülmez... Bu hastalıkta idrarda dört amino asit bulunur: Sis- tein, ornitin, arjinin ve lizin
5. Hangi amino asit transaminasyona girmez... Lizin, treonin ve prolin
6. Hem NAD+ hem NADP+'yi koenzim olarak kullanabilen enzim... Glutamat dehidrojenaz
7. Üre hangi organelde sentezlenir... Mitokondri + Sitozol
8. Direkt olarak üreye dönebilen tek amino asit... Arjinin
9. Üre ile TCA döngülerini birbirine bağlayan madde hangisidir... Fumarik asit =fumarat
10. Hangisi böbreklerde sentezlenmez... Üre
11. Kanda ve beyinde konsantrasyonu en fazla bulunan amino asit... Glutamin
12. Böbrek yetmezliğinde, oral yolla kullanılarak, üreaz salgılayan ve amonyak üreten bakterileri azaltan antibiyotik... Neomisin
13. Sigara içiminden en çok etkilenen test; Amonyak
14. Aşağıdaki TCA döngüsü bileşenlerinden hangisi amino asitlerin yıkılması ile direkt olarak oluşan bir madde değildir... Sitrat
15. Yenidoğan metabolik hastalıklarının taranmasında kullanılan başlıca yöntem hangisidir... Tandem Mass spektrometri
16. Fenilketonüride idrarda fare idrarı veya küf kokusu şeklinde tanımlanan kokunun nedeni olan fenilketon cisim- ciği hangisidir... Fenilasetat
17. Fumaril aseto asetat hidrolaz enzimi eksik. İdrarı balık veya lahana gibi kokan, ayrıca süksinil aseton birikimi nedeni ile, karaciğer ve böbrek tutulumun ön planda olduğu bir hastada öncelikle hangisi akla gelmelidir... Herediter tirozinemi tip I (hepato- renal tirozinemi)
18. Albinizme en sık yol açan enzim eksikliği hangisidir... Permeaz
19. Klasik homosistinüride eksik olan enzim hangisidir... Sistatiyonin sentetaz
20. Akçaağaç şurup hastalığında hangi enzim eksiktir... Dallı zincirli alfa-ketoasi dehidrojenaz
21. İdrarın kedi idrarı gibi kokması hangi hastalığa özgüdür... Beta- metil krotonil glisinüri
22. İdrarla dibazik amino asitlerin atılımı hangi hastalıkta artmıştır... Sistinüri

HEM SENTEZİ VE YIKIMI

1. Porfirin sentezi bozukluklarında aşağıdaki proteinlerden hangisinin fonksiyonunda bozulma beklenmez? (Eylül-2015 Orijinal)

A) Sitokrom P450
B) Hemoglobin
C) Katalaz
D) Miyoglobin
E) Ribonükleotit redüktaz

Doğru cevap: E

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Aşağıdaki proteinlerden hangisinin yapısında hem (protoporfirin) yer almaz?** (Eylül 2004, Eylül-2015 BENZERİ)
>
> A) Katalaz
> B) Albümin
> C) Sitokrom C
> D) Sitokrom P450
> E) Miyoglobin
>
> *Doğru cevap: B*

Soruda, hemoproteinlerin bilinmesi amaçlanmıştır. İleride de sorulması muhtemel bir başlıktır.

- **Ribonükleotit redüktaz, ribonükleotitlerin deoksiribonükleotitlere dönüştürülmesinde** görevli enzimdir. Bir hemoprotein değildir.
- **Hemoproteinler;**
  - ✓ **Hemoglobin:** Kanda oksijen taşınması
  - ✓ **Miyoglobin:** Kasta oksijen deposu
  - ✓ **Sitokromlar: Sitokrom c;** elektron transport zincirinde görevli iken, **sitokrom p-450;** ksenobiyotiklerin hidroksilasyonunda görev alır.
  - ✓ **Nitrik oksit sentaz:** Arjininden nitrik oksit oluşumunda görevlidir.
  - ✓ **Katalaz:** H_2O_2 yıkımı
  - ✓ **Triptofan pirolaz:** Triptofan oksidasyonu

"Porfirin (Hem) sentezi" başlıklı şekile bakınız.

2. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin eksikliği sonucu gaita ve eritrositte protoporfirin IX düzeyi artar? (Nisan-2016 Orijinal)

A) ALA sentaz
B) Ferroşelataz
C) Üroporfirinojen dekarboksilaz
D) Koproporfirinojen oksidaz
E) ALA dehidrataz

Doğru cevap: B

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Porfirin sentezinde, protoporfirin IX+ Fe^{+2} Hem reaksiyonunu katalize eden enzim aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-2016 BENZERİ)
>
> A) Ferroşelataz
> B) ALA sentaz
> C) Protoporfirinojen oksidaz
> D) ALA dehidrataz
> E) Üroporfirinojen dekarboksilaz
>
> *Doğru cevap: A*

Genel biyokimyasal bir mekanizmanın sorgulandığı bu soruda eksik olan enzimin önündeki madde yani o enzimin substratı ortamda artmaktadır.

Porfirinler;

- ✓ **Metal iyonlarını,** özellikle **Fe^{+2}** ve **Fe^{+3}** şeklindeki demiri kolayca bağlayan siklik bileşikleridir.
- ✓ İnsanda en çok görülen metalloporfirin **"hem"**dir.
- ✓ Hem grubu; **hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar, katalaz, nitrik oksit (NO) sentaz** ve **triptofan pirolaz** için prostetik gruptur.
- ✓ **Süksinil-KoA** ve **glisinin** birleşmesiyle başlayan sentez reaksiyonları **protoporfirin IX** halkasına **ferroşelataz** enziminin yardımıyla **demir iyonu eklenip hem oluşumuyla** son bulmaktadır.
- ✓ **Glisin** ve **süksinil-KoA, ALA sentazın** katalizlediği bir reaksiyonla **ALA** oluşturmak üzere bir araya gelir. **Süksinil- KoA, glisinin aktivasyonu için gereklidir.** Bu reaksiyon koenzim olarak **piridoksal fosfata** ihtiyaç gösterir ve porfirin biyosentezinde hız kısıtlayıcı aşamayı oluşturur.
- ✓ Demirin (Fe^{+2}) protoporfirin IX'a katılması spontan olarak gerçekleşir. Ancak ferroşelataz enzimi bunu hızlandırır.
  - Kurşun **ferroşelataz** enzimini **inhibe** eder.
- ✓ Kurşun zehirlenmesinin tanısında, **kan kurşun, idrarda ALA** düzeyleri ile **eritrositlerde protoporfirin IX miktarının arttığının** kanıtlanması **önemli göstergelerdir.**

3. Glisin + Süksinil -KoA → Delta - Aminolevülinik asit

Yukarıdaki tepkimeyle başlayan metabolik yolda aşağıdakilerden hangisi sentezlenir? (Nisan-2003)

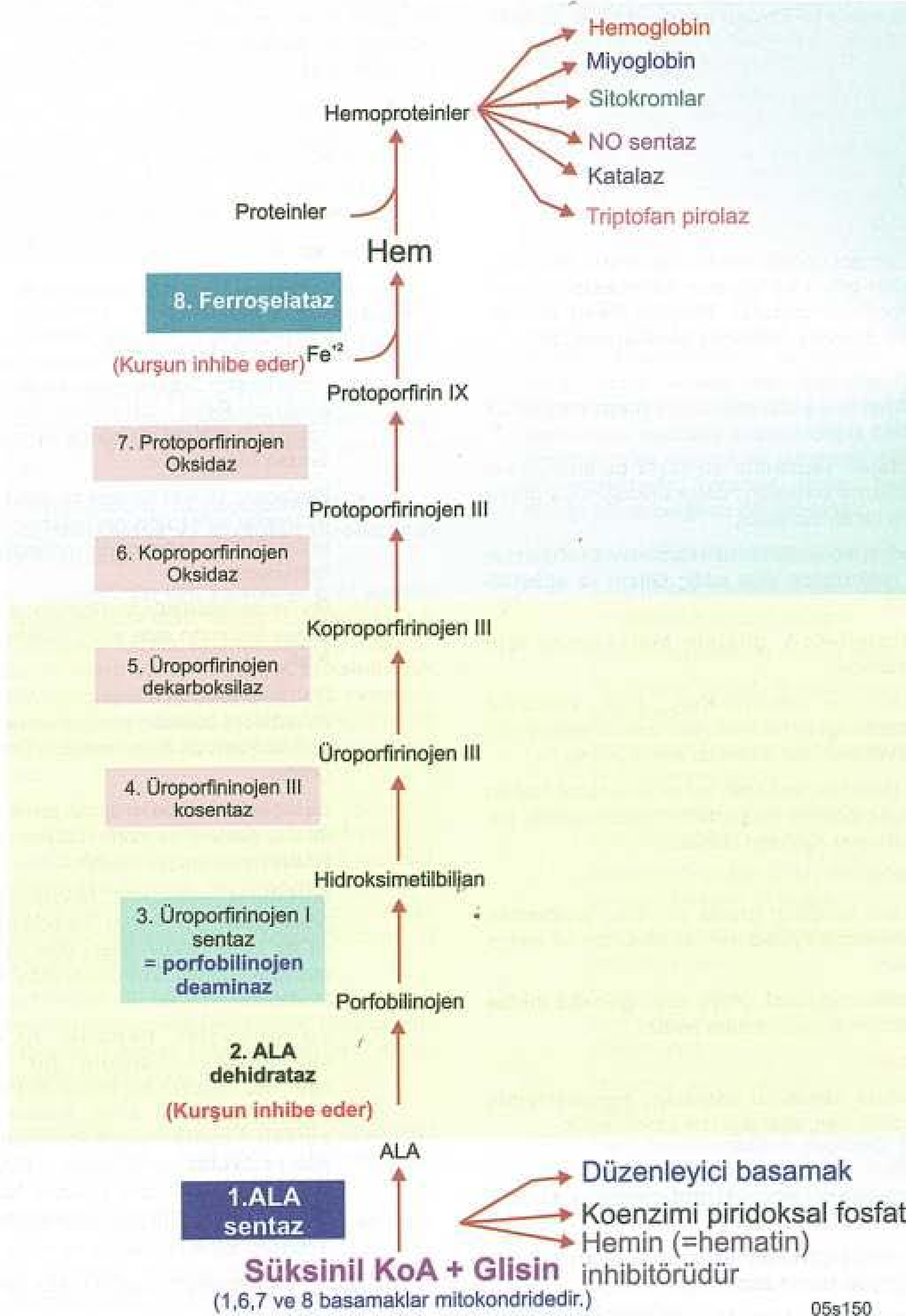
A) Kreatin
B) Koenzim A
C) Pürin bazları
D) Porfirinler
E) Pirimidin bazları

Doğru cevap: D

Soruda, hem sentezinin düzenleyici basamağının bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Hem (porfirin) biyosentezi;**
  - ✓ Gerçekleştiği başlıca yerler **karaciğer** (özellikle sitokrom P450 sentezlenir) ve hemoglobin sentezinin aktif olduğu **kemik iliğindeki eritrosit üreten hücrelerdir.**

Proteinler



Porfirin (Hem) sentezi

- ✓ Başlangıç ve son üç aşama mitokondride, ara aşamalar sitozolde gerçekleşir (Not: Olgun eritrositlerde mitokondri olmadığı için hem üretemezler).
- ✓ Porfirin molekülünün tüm karbon ve azot atomları iki yapıtaşından elde edilir; **Glisin** ve **süksinil-KoA.**
- ✓ Delta- aminolevülinik asit (ALA) sentazın katalizlediği bir reaksiyonla glisin ve süksini-KoA, ALA oluşturmak üzere mitokondride bir araya gelirler.
- ✓ Bu reaksiyon koenzim olarak **piridoksal fosfata** ihtiyaç gösterir ve porfirin biyosentezinde **hız kısıtlayıcı** aşamayı oluşturur.

4. Porfirin sentezinin ilk tepkimesinde kullanılan amino asit aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1994, Nisan-2012)

A) Alanin
B) Metiyonin
C) Sistein
D) Glisin
E) Tirozin

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, porfirinlerin yapısında yer alan amino asitin glisin olduğunun bilinmesidir. Direkt bilgiyi ölçen bir sorudur. Porfirin (hem) sentezi TUS'un her zaman potansiyel sorularındandır.

- **Glisin;**
  - ✓ Asimetrik karbon atomu taşımayan en küçük amino asittir.
  - ✓ Kollajen yapısında en fazla bulunan, hem sentezini başlatan, detoksifikasyonda görev alan bir amino asittir.
  - ✓ Porfirin molekülünün tüm karbon ve azot atomları iki molekülden elde edilir; **Glisin** ve **süksinil-KoA**.
  - ✓ **Süksinil-KoA**, **glisinin aktivasyonu için gereklidir.**
  - ✓ Glisin ve süksinil-KoA, **ALA sentazın** katalizlediği ve hız kısıtlayıcı olan bir reaksiyonla ALA oluşturmak üzere bir araya gelirler.
  - ✓ Bu reaksiyon **koenzim** olarak **piridoksal fosfata** ihtiyaç gösterir ve **porfirin** biyosentezinde **hız kısıtlayıcı** aşamayı oluşturur.
- **Alanin;**
  - ✓ Alifatik nonpolar grupta yer alan, **pirüvattan transaminasyonla sentezlenebilen** bir amino asittir.
  - ✓ **Glukoneogenezi aktive** edip, **glikolizi inhibe eden en önemli amino asittir.**
- **Metiyonin;**
  - ✓ **Protein sentezini başlatan, homosisteinin öncülü** olan, esansiyel bir amino asittir.
- **Sistein;**
  - ✓ Yapısında yer alan **-SH grubu** ile birçok enzimin aktif bölgesinde yer alır.
  - ✓ Özellikle glutatyonun **antioksidan** etkisini sağlayan amino asittir.
  - ✓ Ayrıca safra tuzu oluşumunda görev alan **taurinin kaynağıdır.**
- **Tirozin;**
  - ✓ **Katekolaminlerin** (dopamin, norepinefrin, epinefrin), **melanin** ve **tiroit hormonlarının prekürsörüdür.**
  - ✓ Endojen olarak **fenilalaninden sentez edilir.**

5. Barbitürat-sülfonamit ve hekzoklorobenzen tarafından uyarılan Hem sentezinin düzenleyici enzimi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1992, Nisan-1993)

A) Delta-aminolevülinat dehidraz
B) Delta-aminolevülinik asit sentaz
C) Ürobilinojen kosentaz III
D) Ferroşelataz
E) Üroporfirinojen dekarboksilaz

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, porfirin sentezinde düzenleyici basamağın bilinmesidir.

- **Hem (porfirin) biyosentezi;**
  - ✓ Gerçekleştiği başlıca yerler **karaciğer** (özellikle sitokrom P450 sentezlenir) ve hemoglobin sentezinin aktif olduğu **kemik iliğindeki eritrosit üreten hücrelerdir.**
  - ✓ Başlangıç ve son üç aşama mitokondride, ara aşamalar sitozolde gerçekleşir (Not: Olgun eritrositlerde mitokondri olmadığı için hem üretemezler).
  - ✓ Porfirin molekülünün tüm karbon ve azot atomları iki yapıtaşından elde edilir; **Glisin** ve **süksinil-KoA.**
  - ✓ Delta- aminolevülinik asit (ALA) sentazın katalizlediği bir reaksiyonla glisin ve süksini-KoA, ALA oluşturmak üzere mitokondride bir araya gelirler.
  - ✓ Bu reaksiyon koenzim olarak **piridoksal fosfata** ihtiyaç gösterir ve porfirin biyosentezinde **hız kısıtlayıcı** aşamayı oluşturur.
  - ✓ **Barbitürat**, sülfonamit, hekzoklorobenzen ve griseofulvin gibi ilaçlar karaciğerde bulunan ve bir Hem protein ailesi olan sitokrom p450 monooksijenaz kompleksinde metabolize olurlar.
  - ✓ Bu tip ilaçlar, **hepatik ALA sentaz aktivitesinde belirgin bir artışa yol açar.** Bu ilaçlara bir cevap olarak sitokrom P450 sentezi de artar. Normal şartlarda bu bir sorun değildir. Ancak porfiryası olan hastalarda bu tip ilaçlar porfirya ataklarını provake ederler. Bu yüzden **fenobarbital** gibi ilaçlar porfirya hastalarında **mutlak kontrendikedir.**

"Porfirin (Hem) sentezi" başlıklı şekile bakınız.

6. Porfirin biyosentezinde dört pirol halkasının birleşmesi ve siklizasyonuyla açığa çıkan ilk ara ürün aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2017 Orijinal)

A) Porfobilinojen
B) Üroporfirinojen III
C) Koproporfirinojen I
D) Koproporfirinojen III
E) Protoporfirinojen IX

Doğru cevap: B

Proteinler

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Porfirin sentezinde dört molekül porfobilinojenin birleşmesinde görevli enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2017 BENZERİ)

A) Ferroşelataz
B) ALA sentaz
C) Üroporfirinojen dekarboksilaz
D) Üroporfirinojen III kosentaz
E) Koproporfirinojen oksidaz

Doğru cevap: D

TUS'da sorulmuş en zor porfirya sorusudur. Porfirya sentezi ile ilgili olarak ayrıntı bir bilgi sorgulanmaktadır.

- Porfirinler metal iyonlarını, özellikle Fe^{+2} ve Fe^{+3} şeklindeki demiri kolayca bağlayan siklik bileşiklerdir. İnsanda **en çok görülen metalloporfirin "hem"dir.**
- **Hem; hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar, katalaz, NO sentaz ve triptofan pirolaz için prostetik gruptur.**
- Porfirin molekülünün tüm karbon ve azot atomları iki molekülden elde edilir. **Glisin** ve **süksinil-KoA, ALA sentazın** katalizlediği bir reaksiyonla ALA oluşturmak üzere bir araya gelirler. **Süksinil-KoA, glisinin aktivasyonu** için gereklidir. Bu reaksiyon **koenzim** olarak **piridoksal fosfata** ihtiyaç gösterir ve **porfirin biyosentezinde hız kısıtlayıcı aşamayı** oluşturur.
- Sitozolde iki molekül ALA, çinko içeren δ-aminolevülinik asit dehidrataz etkisiyle dehidrasyona uğrayarak porfobilinojen oluştururlar. **Dört molekül porfobilinojen birleşir ve üroporfirinojen III oluşur.** Bu reaksiyon için üroporfirinojen I sentaz (porfobilinojen deaminaz) ve üroporfirinojen III kosentaz enzimleri gerekir.
- Üroporfirinojen III, bir seri dekarboksilasyon ve oksidasyonla heme çevrilir. Demirin (Fe^{+2}) protoporfirin IX'a katılması spontan olarak gerçekleşir. Ancak ferroşelataz enzimi bunu arttırır.

7. Hem molekülünün senteziyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Ağustos-2017 Orijinal)

A) Hem molekülünün tüm azot ve karbonları, glisin ve süksinil-KoA'dan sağlanır.
B) İki molekül aminolevülinatın birleşmesiyle hidroksimetilbilan oluşur.
C) Piridoksal fosfat, δ-aminolevülinat sentazın koenzimidir.
D) Koproporfirinojen III'ün dekarboksilasyonuyla protoporfirinojen IX oluşur.
E) Hem demirinin oksidasyonu sonucunda hemin meydana gelir.

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Hem molekülünün sentezi ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur? (Ağustos-2017 BENZERİ)

A) Hem molekülün yapısına katılan amino asit glutamindir.
B) İki molekül δ-aminolevülinatın kondensasyonu ile porfobilinojen oluşur.
C) Ferroşelaz enziminin koenzimi piridoksal fosfattır.
D) Hemin δ-aminolevülinik asit dehidratazı inhibe eder.
E) Koproporfirinojen III'ün dekarboksilasyonuyla hidroksimetilbilan oluşur.

Doğru cevap: B

Hem protoporfirin IX halkasının ortasına Fe^{+2} molekülünün katılmasıyla ortaya çıkan yapının adıdır. Hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar, nitrik oksit sentaz ve triptofan pirolaz gibi organizmada çok önemli görevleri olan birçok proteininin yapısına katılmaktadır. Dolayısıyla hem molekülünün sentezi ve yıkımının bilinmesi önem arz etmektedir. Sorunun amacı, hem sentezinin bilinip bilinmediğinin ölçülmesidir.

Hem molekülünün sentezinde;

- Hem molekülünün tüm azot ve karbonları, glisin ve süksinil-KoA'dan sağlanır.
- δ-aminolevülinat sentazın kontrol basamağıdır.
- Piridoksal fosfat, δ-aminolevülinat sentazın koenzimidir.
- İki molekül aminolevülinatın birleşmesiyle porfobilinojen oluşur.
- Dört molekül porfobilinojenin birleşmesi ile hidroksimetilbilan oluşur.
- Koproporfirinojen III'ün dekarboksilasyonuyla protoporfirinojen IX oluşur.
- Hem demirinin oksidasyonu sonucunda hemin meydana gelir.
- Porfirinler metal iyonlarını, özellikle Fe^{+2} ve Fe^{+3} şeklindeki demiri kolayca bağlayan siklik bileşikleridir.
- İnsanda en çok görülen metalloporfirin **"hem"**dir.
- Hem biyosentezinin yapıldığı başlıca yerler **karaciğer,** (özellikle sitokrom P450 sentezlenir) ve hemoglobin sentezinin aktif olduğu **kemik iliğindeki** eritrosit üreten hücrelerdir.
- Porfirin oluşumundaki başlangıç ve son üç aşama **mitokondride**, ara aşamalar **sitozolde** gerçekleşir.
- Hem sentezi δ-**aminolevülinik asit** oluşumuyla başlar.
- **Aminolevülinik asit (ALA) oluşumu:**
  - ✓ Porfirin molekülünün tüm karbon ve azot atomları iki molekülden elde edilir. **Glisin** ve **süksinil-KoA, ALA sentazın** katalizlediği bir reaksiyonla ALA oluşturmak üzere bir araya gelirler.

Proteinler

- ✓ Süksinil-KoA, glisinin aktivasyonu için gereklidir. Bu reaksiyon koenzim olarak **piridoksal fosfata** ihtiyaç gösterir ve porfirin biyosentezinde **hız kısıtlayıcı aşamayı** oluşturur.
- ✓ **Hemin ile son ürün inhibisyonu**: ALA sentaz aktivitesi hemin konsantrasyonundaki artma ile baskılanır. Hemin (hematin), hem molekülünün içerdiği **demirin Fe^{+2}'den Fe^{+3}'e okside** olmasıyla oluşur ve ALA sentazı inhibe eder.

• **Porfobilinojen oluşumu:**

- ✓ İki molekül ALA, **δ-aminolevülinik asit dehidrataz** etkisiyle dehidrasyona uğrayarak porfobilinojen oluştururlar.
- ✓ Bu reaksiyon ağır metal iyonlarının yaptığı inhibisyona çok duyarlıdır.
- ✓ **Kurşun**; porfirin sentezinde **ALA dehidratazı** inhibe ederek önce hücre içi, sonra sırasıyla plazma ve **idrar ALA artışına** neden olur.

• **Üroporfirinojen oluşumu:**

- ✓ Dört molekül porfobilinojenin birleşince önce düz zincir halinde **hidroksimetilbilan** oluşur. Bu reaksiyonu hidroksimetilbilan sentaz katalizler. Daha sonra bu molekülün üroporfirinojen III sentaz enzimiyle halkalaştırılması sonucu **üroporfirinojen III** oluşur.

• **Koproporfirinojen III oluşumu:**

- ✓ Üroporfirinojen III'ün pirol halkalarındaki asetat gruplarının, üroporfirinojen III dekarboksilaz enzimi ile dekarboksilasyonu sonucu koproporfirinojen III oluşur.

• **Hem oluşumu:**

- ✓ Koproporfirinojen III mitokondriye girer ve bir seri dekarboksilasyon ve oksidasyonla **protoporfirin IX**'a dönüşür.
- ✓ Demirin (Fe^{+2}) protoporfirin IX'a katılmasıyla **hem** oluşur. Bu olay spontan olarak gerçekleşebileceği gibi ferroşelataz enzimi bunu arttırır.
- ✓ Kurşun eritrosit **ferroşelataz** enzimini de inhibe eder.
- ✓ Kurşun zehirlenmesinin tanısında, **kan kurşun, idrarda ALA** düzeyleri ile **eritrositlerde protoporfirin miktarının** arttığının kanıtlanması önemli göstergelerdir.

"Porfirin (Hem) sentezi" başlıklı şekile bakınız.

8. Alyuvarda protoporfirin miktarının artması, aşağıdaki metal iyonlarından hangisinin toksik etkisi sonucunda ortaya çıkar? (Eylül-2008, Eylül-2011)

A) Kobalt
B) Bakır
C) Kurşun
D) Demir
E) Civa

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, porfirin sentezinde görevli bazı enzimatik basamaklar üzerinde kurşunun inhibisyon yapıcı etkisi olduğunun bilinmesidir.

- Yüksek düzeyde **kurşun**, **ferroşelataz** ve **ALA dehidrataz gibi enzimlerde** SH grupları **ile bağlanarak** Hem metabolizmasını etkiler. Alyuvarlarda artmış protoporfirin düzeyleri bulunur ve idrarda ALA ve koproporfirin düzeyleri yükselmiştir.
- **Kobalt**, B12 vitaminin yapısında vardır.
- **Bakır**, lizil oksidaz, süperoksit dismutaz, dopamin beta-hidroksilaz, tirozinaz ve sitokrom oksidaz gibi enzimlerin kofaktörüdür.
- **Demir**, hem sentezinde kullanılır.
- **Civa**, toksik bir maddedir. Laktik asidoza yol açar. Böbrek ve merkezi sinir sistemi üzerine toksik etkileri vardır. Ancak Hem sentezini inhibe etmez.

9. Akut intermittan porfiryada aşağıdaki enzimlerden hangisi eksiktir? (Nisan-1988, Eylül-1992, Eylül-2009, Nisan- 2013)

A) Üroporfirinojen I sentaz (porfobilinojen deaminaz)
B) Delta-aminolevülinik asit
C) Porfobilinojen oksidaz
D) Delta-aminolevülinik asit dehidrataz
E) Ferroşelataz

Doğru cevap: A

Soruda, akut intermittan porfiryada fotosensitivite olmadığının ve eksik olan enzimin bilinmesi amaçlanmıştır.

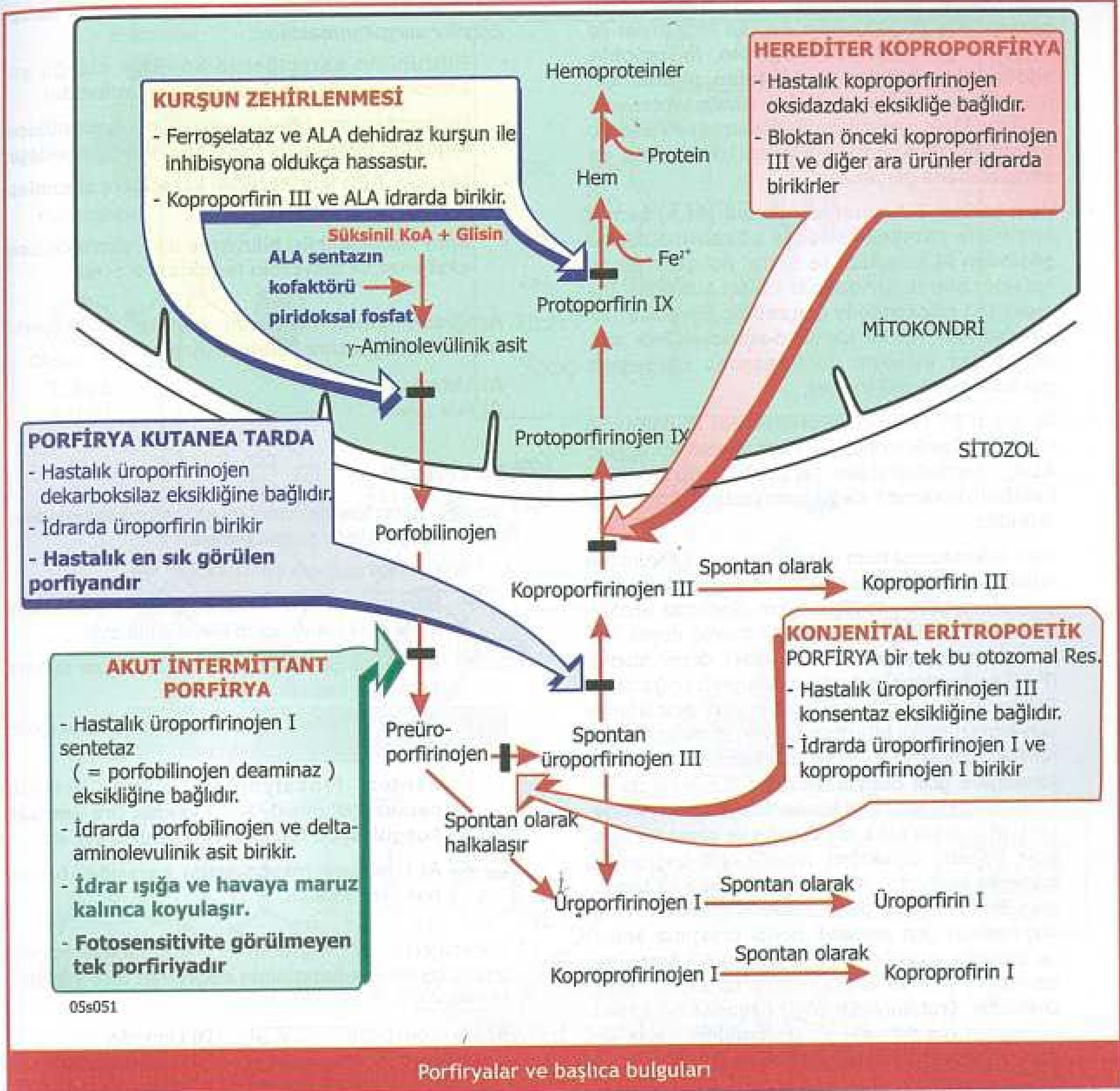
• **Porfiryalar;**

- ✓ Hem sentezindeki bozuklukların neden olduğu, porfirin veya porfirin prekürsörlerinin birikimi ve fazla miktarda atılımı ile sonuçlanan kalıtsal (veya bazen kazanılmış) hastalıklardır.
- ✓ Enzim eksikliğinin karaciğerde veya kırmızı kan hücrelerinde olmasına göre hepatik veya eritropoetik olarak adlandırılır.
- ✓ Bu hastalarda genel olarak **fotosensitivite**, **nöropsikiyatrik bozukluklar** ve akut batını taklit edecek derecede **şiddetli karın ağrıları** bulunur.
- ✓ Tüm porfiryalar **otozomal dominant** geçişlidir, bunun **tek istisnası** resesif geçişli olan **konjenital eritropoetik porfiryadır**.
- ✓ Hem sentezi ile ilgili enzimlerde eksiklik olduğu için hem sentezi metabolik yolu ara metabolitlerinde birikim olur.

- **Akut intermittant porfirya:**

- **Hepatik** bir tiptir.
- **Üroporfirinojen I sentaz (= porfobilinojen deaminaz)** eksiktir.
- İdrarda porfobilinojen ve ALA birikir.
- Hastaların **idrarı hava ile temas ettiğinde** ve **ışıkta koyulaşır.**
- Hastalarda **ışığa hassasiyet yoktur** (fotosensitivite görülmeyen tek porfiryadır).

Proteinler



Porfiryalar ve başlıca bulguları

- Hastalarda karın ağrısı ve nöropsikiyatrik bozukluklar izlenir.

"Porfiryalar ve başlıca bulguları" başlıklı şekile bakınız.

10. Aşağıdakilerden hangisi hem katabolizmasının bir ürünü <u>değildir</u>? (Eylül-2016 Orijinal)

A) Bilirübin
B) Porfobilinojen
C) Ürobilinojen
D) Sterkobilin
E) Biliverdin

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Bilirubin
II. Porfobilinojen
III. Delta-aminolevulonik asit
IV. Ürobilinojen
V. Protoporfirin

Aşağıda verilen maddelerden hangileri Hem yıkım ürünü <u>değildir</u>? (Eylül-2016 BENZERİ)

A) I, II ve III
B) II, III ve V
C) I, II ve IV
D) I, III ve IV
E) II, IV ve V

Doğru cevap: B

Her tıp öğrencisi mutlaka hem sentezi ve yıkımını bilmelidir. Bu bağlamda hem yapımı ile yıkımının ayrımını temel hatlarıyla sorgulayan bir sorudur.

Proteinler

- **Hem** porfirin sentez yolunun son ürünüdür. Hem **protoporfin IX** halkasının **Fe^{+2}** ile birleşmesi ile meydana gelir. Hem; **hemoglobin**, **miyoglobin**, **sitokromlar**, **katalaz** ve **triptofan pirolaz** için prostetik gruptur. Hemproteinler süratle sentezlenip yıkılırlar. Hem sentezinin ilk basamağı ve son üç basamağı **mitokondride** diğer ara basamakları da **sitoplazmada** gerçekleşir.
- Hem sentezi **δ Aminolevünik asit (ALA) sentaz** enziminin katalitik etkisiyle **süksinil-KoA** ve **glisinden** ALA sentezi ile başlar. Bu reaksiyonda kofaktör olarak **piridoksal fosfat** kullanılır. Bu reaksiyon mitokondride gerçekleşir. Sitozolde iki molekül ALA, çinko içeren δ-aminolevülinik asit dehidrataz etkisiyle dehidrasyona uğrayarak **porfobilinojen** oluştururlar.
- Bu yolun en sonunda **protoporfirin IX** halkasına **+2** halde **demir** eklenir ve **Hem molekülü** oluşur. **ALA, porfobilinojen ve protoporfirin, hem katabolizmasında değil, sentezindeki bir ara üründür.**
- Hem **mikrozomal hem oksijenaz** enzimi yardımıyla retikülo endotelyal hücrelerde yeşil renkli pigment olan **biliverdine** dönüşür. Hem oksijenaz enzimi moleküler oksijen ve NADPH'a ihtiyaç duyar. Bu esnada hem halkasının ortasındaki demir atomu (**Fe^{+3}**) serbestleşir ve **karbonmonoksit** açığa çıkar. Biliverdin, biliverdin redüktaz enzimi aracılığıyla sarı-kırmızı renkli **bilirubine** döner. Bilirübin kanda hafifçe çözünebildiği için kanda albümin ile taşınarak karaciğere gelir. Burada bilirubin diglukuronit olarak konjuge edildikten sonra, konsantrasyon gradiyentine karşı aktif olarak safra kanallarına ve sonra safraya atılır. Bilirubin diglukronit, hidroliz olup bağırsakta bakteriler tarafından indirgenerek renksiz bir bileşik olan **ürobilinojene** döner. Ürobilinojenin bir kısmı bağırsaktan geri emilerek portal dolaşıma katılır ve böbreğe aktarılır. Burada sarı renkli **ürobiline** çevrilerek atılır ve idrara rengini bu madde verir. Dışkıdaki ürobilinojenin çoğu bağırsak bakterileri tarafından okside edilerek **sterkobiline** döner ve dışkının tipik kahverengi rengini verir.
- Kısacası; **biliverdin**, **bilirubin**, **ürobilinojen**, **ürobilin** ve **sterkobilin** hem katabolizmasının ürünleri iken; **δ- aminolevülinik asit**, **porfobilinojen**, **üroporfirinojen**, **koproporfirinojen**, **protoporfirinojen** ve **protoporfirin** hem sentezindeki ara ürünlerdir.

"Porfiryalar ve başlıca bulguları" ve ***"Hem metabolizması"*** başlıklı şekillere bakınız.

11. Bilirubin ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Eylül-2009)

A) Mononükleer fagositler tarafından oluşturulur.
B) Konjugasyonun yeri lizozomlardır.
C) Karaciğerde konjuge edilir.
D) Albümine bağlı olarak taşınır.
E) Oluşumunda hem oksijenaz ve biliverdin redüktaz enzimleri rol alır.

Doğru cevap: B

Soruda, bilirubin metabolizmasına dair çok temel bilgiler sorgulanmaktadır.

- **Bilirubinin karaciğerde konjuge** olduğu yer, lizozom değil **düz endoplazmik retikulumdur**.
- Hem proteinlerin, bilirubine dönüşümü **mononükleer fagositer hücrelerde (RES hücreleri)** gerçekleşir.
- Bilirubin, RES hücrelerinden **karaciğere albüminle taşınır.**
- **Hem molekülünün bilirubine** dönüşümünde **hem oksijenaz** ve **biliverdin redüktaz** rol oynar.

12. Aşağıdaki parametrelerden hangisi karaciğerin atılım fonksiyonunu belirler? (Aralık-2010)

A) Albümin
B) ALT
C) Amonyak
D) Üre
E) Bilirubin

Doğru cevap: E

Soruda, karaciğerin sentez ve atılım fonksiyonlarının neler olduğu bilgisi sorgulanmıştır.

- **Bilirubinin safraya atılması;**
  - ✓ Bilirubin diglukuronit, konsantrasyon gradientine karşı aktif olarak safra kanallarına atılır.
  - ✓ Bu **enerji gerektiren** ve **hız kısıtlayan aşama**, karaciğer hastalıklarında aksar.
  - ✓ Karaciğer fonksiyon testleri arasında, karaciğerin sentez ve atılım fonksiyonları yer alır.
  - ✓ **Sentez fonksiyonları** olarak **protein sentezi** (albümin), **amonyaktan üre sentezi**, **koagülasyon faktörlerinin sentezi** yer alır.
  - ✓ **ALT' nin** plazmada **artışı** karaciğer **hücre hasarını yansıtır.**

13. Karaciğerde bilirubin metabolizmasında aşağıdakilerden hangisinin doğrudan rolü <u>yoktur</u>? (Aralık 2010, Nisan- 2013)

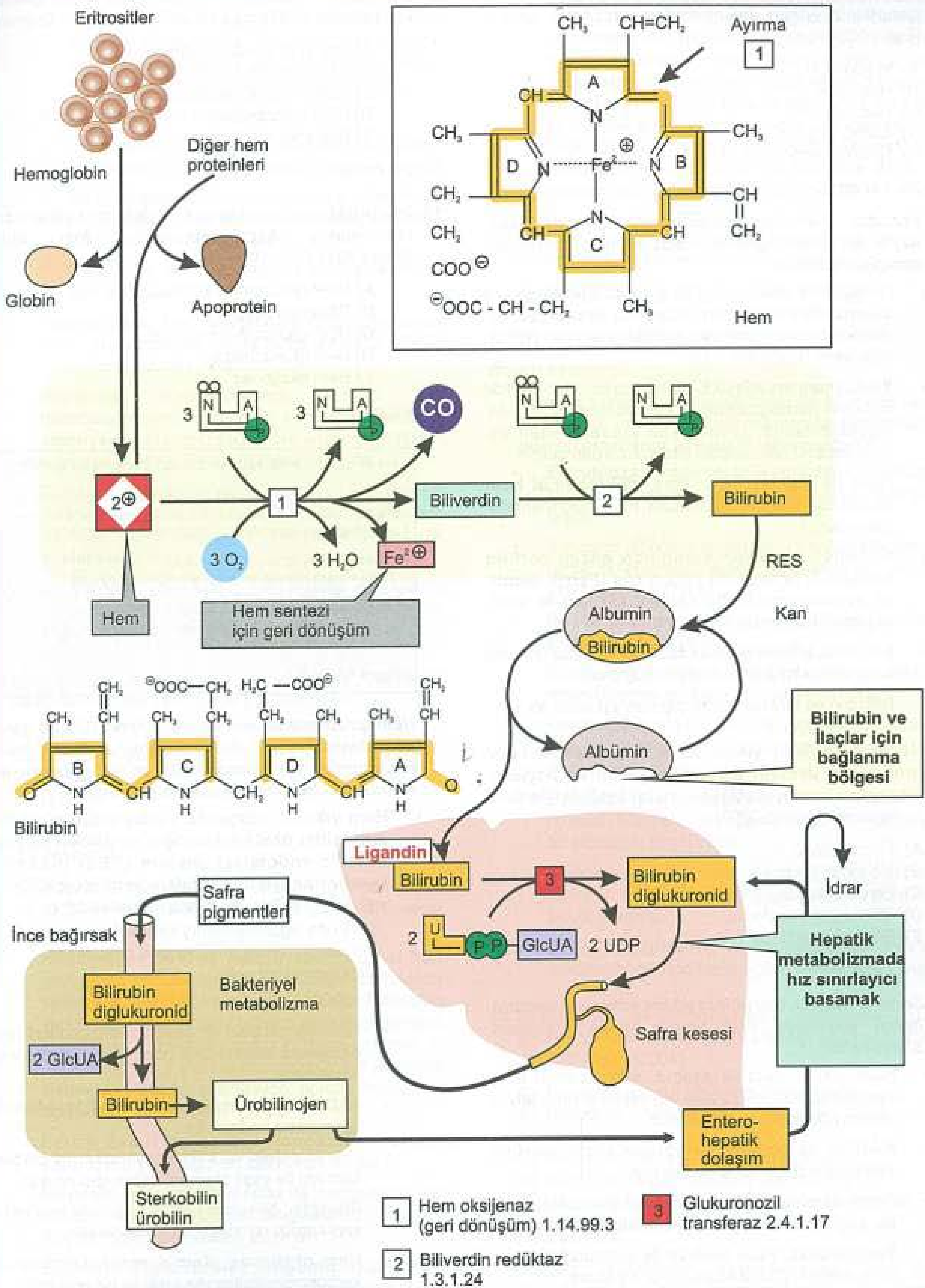
A) Sitokrom p450
B) Ligandin
C) UTP
D) Glukuronik asit
E) Glukuronil transferaz

Doğru cevap: A

Soruda, sitokrom p450'nin bilirubin metabolizmasında direkt bir rolünün olmadığı ve ligandinin bilirubin metabolizmasındaki görevi sorgulanmıştır.

- Normal koşullarda karaciğerde ****ligandin**, temel **sitozolik bilirubin bağlayıcı proteindir.** Albümine göre **bilirubine afinitesi** yaklaşık beş kat **daha fazla** olduğu için **bilirubinin karaciğerden dolaşıma kaçmasına engel olur****.
- **Bilirubin diglukuronit oluşumu**, hepatositte bilirubinin çözünürlüğü iki molekül glukuronik asitin eklenmesiyle artar. Bu konjugasyon reaksiyonu **UDP- glukuronil transferaz** tarafından katalizlenir. Glukuronik asit vericisi olarak **UDP-glukuronik asit** kullanılır.
- **Sitokrom p450'nin bilirubin metabolizmasında** doğrudan **görevi bulunmaz.**

Proteinler



Hem metabolizması

14. Normalde bilirubinin çoğu, aşağıdaki maddelerin hangisinin yıkım ürünlerinden meydana gelir? (Eylül-1996)

A) Miyoglobin
B) Hepatosit
C) Hemoglobin
D) Gama globülin
E) Retikülo endotelyal sistem hücreleri

Doğru cevap: C

Soruda, bilirubin oluşumunda başlıca ana kaynağın hemoglobin olduğunun bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Dolaşımda yaklaşık 120 gün kaldıktan sonra **kırmızı kan hücreleri** özellikle **karaciğer** ve **dalakta** bulunan **retikülo endotelyal sistem (RES) hücreleri** tarafından yıkılır.
- **Yıkılan hem'in** yaklaşık **%85'i** kırmızı kan hücrelerinde bulunan **hemoglobinden** kaynaklanır. % 15'i de olgunlaşmamış kırmızı kan hücrelerinden ve ekstraeritroit dokulardaki sitokromlardan gelir.
- Hem yıkımındaki ilk aşama, **mikrozomal hem oksijenaz** sistemi tarafından RES hücrelerinde katalizlenir.
- NADPH ve oksijen varlığında enzim porfirin halkasının açılmasına neden olur. **Ferrik demir** ve **karbonmonoksitin** serbest kalması ile yeşil **pigment biliverdin** oluşur.
- Biliverdin, **biliverdin redüktaz** enzimi ile indirgenerek sarı-kırmızı renkteki bilirubini oluşturur.
- Bilirubin ve türevleri safra pigmentleri adını alır.

15. Hemoproteinlerin yıkımı sırasında oluşan 'hem' grubundan demirin serbestleşmesini ve böylece tekrar kullanımını sağlayan enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2003)

A) Ferroşelataz
B) Hem oksijenaz
C) Ferroksidaz
D) Glukuronil transferaz
E) Biliverdin redüktaz

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, bilirubinin yıkımı sırasında demirin hangi enzimatik reaksiyonda açığa çıktığının bilinmesidir.

- Hem yıkımındaki ilk aşama, **mikrozomal hem oksijenaz** sistemi tarafından retikülo endotelyal sistem hücrelerinde katalizlenir.
- NADPH ve oksijen varlığında enzim porfirin halkasının açılmasına neden olur.
- **Ferrik demir** ve **karbonmonoksitin** serbest kalması ile, yeşil renkli bir pigment olan **biliverdin oluşur.**
- **Ferroşelataz**, Hem sentezinde protoporfirin IX ile ferro demirin girdiği reaksiyonu katalizler.

"Hem metabolizması" başlıklı şekile bakınız.

16. Aşağıdaki metabolik yollardan hangisinde karbonmonoksit açığa çıkar? (Nisan-2014 Orijinal)

A) Amino asit metabolizması
B) Lipit metabolizması
C) Karbonhidrat metabolizması
D) Hem metabolizması
E) Nükleotit metabolizması

Doğru cevap: D

17. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin katalizlediği reaksiyonda karbonmonoksit çıkışı olur? (Nisan-2015 Orijinal)

A) UDP-glukuronil transferaz
B) Biliverdin redüktaz
C) UDP-glukoz dehidrojenaz
D) Beta glukuronidaz
E) Hem oksijenaz

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki seçeneklerden hangisinde karbonmonoksit üretilen metabolik yol ve enzim eşlemesi doğru olarak verilmiştir? (Nisan-2014 BENZERİ, Nisan-2015 BENZERİ)

A) Hem metabolizması, Ferroşelataz
B) Amino asit metabolizması, Glutamat dehidrojenaz
C) Karbonhidrat metabolizması, Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz
D) Lipit metabolizması, Hormona duyarlı lipaz
E) Hem metabolizması, Hem oksijenaz

Doğru cevap: E

Hemoproteinlerin sentez ve yıkımı TUS'da sıkça sorgulanmaktadır. Bu sorunun amacı, insan vücudunda karbonmonoksit açığa çıkaran tek enzim olan hem oksijenazın bilinmesidir.

- **Hem yıkımı;** dolaşımda yaklaşık 120 gün kalan **eritrositler** özellikle karaciğer ve dalakta bulunan **retikülo endotelyal sistem (RES) hücreleri tarafından yıkılır.** Yıkılan hem molekülünün yaklaşık **%85'i kırmızı kan hücrelerinden,** %15'i de olgunlaşmamış kırmızı kan hücrelerinden ve ekstraeritroit dokulardaki sitokromlardan gelir.
- **Bilirubin oluşumu:**
  - ✓ Hem yıkımındaki ilk aşama, **mikrozomal hem oksijenaz** sistemi tarafından RES hücrelerinde katalizlenir.
  - ✓ NADPH ve O_2 varlığında enzim porfirin halkasının açılmasına neden olur.
  - ✓ **Ferrik demir** ve **karbonmonoksitin** serbest kalması ile yeşil pigment **biliverdin oluşur.**
  - ✓ Biliverdin, biliverdin redüktaz enzimi tarafından sarı-kırmızı renkteki bilirubine çevrilir.
  - ✓ Hem oksijenaz, demiri serbestleştiren ve karbonmonoksit açığa çıkaran bir enzimdir.
- **Bilirubinin karaciğer tarafından alınması:**
  - ✓ Bilirubin plazmada hafifçe çözünür ve bu nedenle albümine kovalent olmayan bağlarla bağlanarak karaciğere taşınır.

Proteinler

✓ Bilirubine göre çok daha zayıf ilaçlar, örneğin sülfonamitler ve salisilik asit bilirubini albüminden ayırabilir. Bu durumda MSS'ye giren bilirubin sinirsel hasar oluşturur. Bilirubin taşıyıcı albümin molekülünden ayrılarak hepatositlere girer.

- **Bilirubin diglukuronit oluşumu:**
  ✓ Hepatositte bilirubinin çözünürlüğü iki molekül glukuronik asitin eklenmesiyle artar.
  ✓ Bu **konjugasyon** reaksiyonu **düz endoplazmik retikulumda, bilirubin glukuronil transferaz** enzimi tarafından katalizlenir.
  ✓ Glukuronik asit vericisi olarak **UDP-glukuronik asit** kullanılır.
- **Ferroşelataz, hem sentezinde** görevli bir enzim olup, **protoporfirin IX** ile **ferro demirin** girdiği reaksiyonu katalize eder.
- **Glutamat dehidrojenaz,** amino asit metabolizmasında görevli bir enzim olup **serbest amonyak** oluşumunu sağlar. Bu enzim hem **NAD^+**, hem de **$NADP^+$**'yi koenzim olarak kullanır.
- **Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz,** glikolizde görevlidir. Gliseraldehit-3-fosfatın **1,3-bifosfogliserata** dönüşümünü katalize eder. Glikolizde görevli tek **oksidoredüktazdır.**
- **Hormona duyarlı lipaz,** yağ dokuda depolanmış triaçilgliserolden yağ asit ve gliserol oluşumunu sağlar. **Yağ yıkımının düzenleyici enzimidir.**

18. Bilirubin sentezindeki <u>öncül</u> molekül aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2008)

A) Biliverdin
B) Bilirubin diglukuronit
C) Ürobilinojen
D) Ürobilin
E) Sterkobilin

Doğru cevap: A

Soruda, bilirubin metabolizması ile ilgili çok temel bir bilginin, yani bilirubinin öncülünün bilinmesi istenmektedir.

- **Hem yıkımındaki** ilk aşama, **mikrozomal hem oksijenaz** sistemi tarafından retikülo endotelyal sistem hücrelerinde katalizlenir. NADPH ve oksijen varlığında enzim iki pirol halkası arasındaki metenil köprüsüne bir hidroksil grubu ekler ve ardından iki değerlikli demir, Fe+3 şekline okside olur. Aynı enzim sistemi ile ikinci bir oksidasyon, porfirin halkasının açılmasına neden olur.
- **Ferrik demir** ve **karbonmonoksitin serbest kalması** ile yeşil pigment **biliverdin** oluşur.
- Biliverdin, **biliverdin redüktaz ile** indirgenerek sarı-kırmızı renkteki **bilirubini oluşturur**. Bilirubin ve türevleri safra pigmentleri adını alır.
- **Bilirubin diglukuronit oluşumu**; hepatositte bilirubinin çözünürlüğü iki molekül glukuronik asitin eklenmesiyle artar. Bu konjugasyon reaksiyonu bilirubin **UDP- glukuronil transferaz** tarafından katalizlenir. Glukuronat vericisi olarak UDP-glukuronik asit kullanılır.
- **Bağırsakta ürobilinlerin oluşumu**; bilirubin diglukuronit hidroliz olup **bağırsakta** bakteriler tarafından indirgenerek **ürobilinojen** denilen renksiz bir bileşiğe döner. Ürobilinojenin bir kısmı bağırsaktan geri emilerek portal dolaşıma aktarılır ve **böbreğe gelir** ve burada sarı renkli **ürobiline** çevrilerek atılır. İdrarın rengini bu madde verir. Dışkıdaki ürobilinojenin çoğu **bağırsak bakterileri** tarafından okside olarak **sterkobiline** döner ve dışkının tipik kahverengi rengini verir.

19. Bilirubin plazmada hangisine bağlanarak karaciğer parankim hücrelerine taşınır? (Nisan-1988)

A) Glukuronik asit
B) Globülin
C) Albümin
D) Gliserol
E) Kolesterol

Doğru cevap: C

Soruda, bilirubin metabolizması ile ilgili çok temel bir bilginin, yani bilirubinin dolaşımda taşınmasında görevli maddenin bilinmesi istenmektedir.

- **Bilirubin** plazmada çözünür olmadığı için, albümine kovalent olmayan bağlarla bağlanarak karaciğere taşınır.
- Bilirubinin albümine bağlanması zayıf olduğu için bazı ilaçlar, örneğin sülfonamitler ve salisilik asit bilirubini albüminden ayırabilir.
- Bu durumda merkezi sinir sistemine giren bilirubin sinirsel hasar oluşturur.
- Bilirubin, karaciğere geldiğinde taşıyıcı albümin molekülünden ayrılarak hepatositlere girer.
- Hepatosite alındıktan sonra bilirubin glukuronidasyon için düz endoplazmik retikuluma iletilmek üzere proteinlere bağlanır.
- **Z proteini** (yağ asit bağlayıcı protein) ve **ligandin** (Y proteini) **bilirubin** ve **organik anyonları bağlayan iki sitozolik proteindir.**
- **Glukuronik asit,** karaciğerde düz endoplazmik retikulumda bilirubinin konjugasyonunda görevli bir asidik şekerdir.
- **Globülin, gliserol ve kolesterolün** bilirubin metabolizmasında herhangibir rolü yoktur.

20. Bilirubinin detoksifikasyon sürecinde UDP-glukuronil transferaz enzimi hangi aşamada görev yapar? (Eylül- 2004)

A) Bilirubinin kanda albümine bağlanması
B) Bilirubinin hepatositler tarafından albüminden alınması
C) Bilirubinin hepatositlerde konjugasyonu
D) Bilirubinin hepatositlerden sekresyonu
E) Bilirubinin bağırsakta ürobilinojene dönüşümü

Doğru cevap: C

TUS'da bilirubinin konjugasyonu ile ilgili neredeyse her bilgi sorgulanmıştır. Bu soruda da UDP-glukuronil transferaz enziminin bilirubinin konjugasyonunda görevli olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- **Bilirubin diglukuronit oluşumu;**
  - ✓ Hepatositte bilirubinin çözünürlüğü iki molekül **glukuronik asitin** eklenmesiyle artar.
  - ✓ Bu konjugasyon reaksiyonu **UDP- glukuronil transferaz** tarafından katalizlenir glukuronik asit vericisi olarak **UDP-glukuronik asit** kullanılır.

21. İndirekt bilirubinin, direkt bilirubine çevrilebilmesi için aşağıdakilerden hangisine bağlanması gerekir? (Eylül- 1994)

A) Prealbümin
B) Serüloplazmin
C) Glukuronik asit
D) Albümin
E) Hematin

Doğru cevap: C

TUS'da bilirubinin konjugasyonu ile ilgili neredeyse her bilgi sorgulanmıştır. Bu soruda da glukuronik asitin bilirubinin konjugasyonunda görevli olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- Periferde hemoglobinin yıkımından oluşan **bilirubin albümine bağlanarak karaciğere getirilir.**
- Karaciğer hücrelerinde **endoplazmik retikulum** içinde **UDP-glukuronil transferaz** enzimiyle **glukuronik asitle** konjuge edilerek **direk bilirubine çevrilir.**
- **Albümin,** bilirubinin dolaşımda taşınmasında görevlidir.
- **Prealbümin, serüloplazmin ve hematinin** bilirubin metabolizmasında herhangi bir rolü yoktur.

22. Bilirubin diglukuronit ürobilinojene nerede dönüştürülür? (Eylül-2002, Nisan-2009)

A) Retikülo endotelyal sistem
B) Karaciğer
C) Bağırsaklar
D) Safra yolları
E) Dolaşım

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, ürobilinojenin sentez yerinin bilinmesidir.

- **Konjuge bilirubin** bağırsak bakterileri tarafından ürobilinojene indirgenir. Konjuge bilirubinin terminal ileuma ulaşması ile bilirubin diglukuronit, özgül bakteri enzimleri **(beta-glukuronidazlar)** tarafından uzaklaştırılır. Bilirubin, dışkı florası tarafından ürobilinojene indirgenir.
- Terminal ileum ve kalın bağırsakta oluşan **ürobilinojenin** küçük bir bölümü, bağırsaktan geri emilerek portal dolaşıma aktarılır ve **böbreğe gelir** ve burada sarı renkli **ürobiline** çevrilerek atılır ve **idrara rengini** bu madde **verir.** Dışkıda ki ürobilinojenin çoğu bağırsak bakterileri tarafından okside olarak **sterkobiline döner** ve **dışkının** tipik kahverengi **rengini verir.**

23. Tıkanma sarılığında idrardaki bilirubin aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1993)

A) Serbest bilirubin
B) Biliverdin
C) Ürobilinojen
D) Bilirubin ligandin
E) Bilirubin diglukuronit

Doğru cevap: E

Soruda, tıkanma sarılığında direkt bilirubinin idrara geçtiğinin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Bilirubinin % 85' i** yaşlanmış eritrositlerin yapısındaki **hemoglobinden** kaynaklanır. Geri kalan ise miyoglobin ve sitokromlar gibi hemoproteinlerin yıkımından meydana gelir.
- Retikülo endotelyal sistem hücrelerinde Hem yıkımı ile oluşan bilirubin **albümine bağlanarak karaciğere gelir.**
- Karaciğerde albüminden ayrılan bilirubin, **UDP-glukuronil transferaz** enzimiyle UDP- glukuronik asitle birleştirilerek **konjuge bilirubin** (bilirubin diglukuronit) oluşur.
- Oluşan konjuge bilirubin **aktif transportla safra yollarına** salgılanarak bağırsaklara geçmesi sağlanır.
- Eğer bilirubinin **konjugasyon aşamasına kadar** olan safhada bir **bozukluk** olursa **indirek bilirubin artar.**
- **Konjugasyondan sonra bir bozukluk** olursa, **konjuge (direkt) bilirubin artar.** Kolestazda artan bilirubin direkt bilirubindir.
- Sonuçta **idrara bilirubinin çıkabilmesi için**, suda çözünür halde yani **bilirubin diglukronit şeklinde olması gerekir.**

24. Aşağıdaki durumların hangisinde idrarda bilirubin gözlenir? (Eylül-2005)

A) Gilbert sendromu
B) Neonatal sarılık
C) Hemolitik anemi
D) Sağlıklı kişiler
E) Tıkanma sarılığı

Doğru cevap: E

Soruda, tıkanma sarılığında idrarda bilirubin görüldüğünün bilinmesi istenmektedir.

- **Tıkanma sarılığında**, bilirubin üretimi bozulmamıştır. Fakat safra yollarında tıkanma vardır. Dolayısıyla genellikle konjuge bilirubin artar. Tıkanma sarılıklı hastalarda karın ağrısı, bulantı, açık renk dışkı olur, **konjuge bilirubin kana geçer** ve **idrarla atılır.**
- **Gilbert sendromu, neonatal sarılık** ve **hemolitik anemilerde** artan bilirubin suda çözünmeyen indirekt bilirubindir. Dolayısı ile **indirekt bilirubin idrara çıkmaz.**
- Normal **sağlıklı kişilerde**, bilirubin yükselmediği için **idrarda bilirubin atılmaz.**

25. **Aşağıdaki patolojik durumların hangisinde konjuge hiperbilirubinemi görülür?** (Eylül-1997, Nisan-2005)

A) Hemolitik anemi
B) Crigler-Najjar sendromu
C) Dubin-Jonhson sendromu
D) Fizyolojik neonatal sarılık
E) Gilbert sendromu

Doğru cevap: C

Hiperbilirubinemi nedenleri TUS'da herzaman sorulma potansiyeline sahiptir. Bu sorunun amacı, konjuge hiperbilirubinemi nedenlerinin bilinmesidir.

- **Dubin-Johnson sendromu:** Otozomal resesif (OR) bir hastalık olup, **bilirubin diglukuronitin, karaciğerden safraya salgılanışında bozukluk** söz konusudur. Bu nedenle plazmada **konjuge bilirubin düzeylerinde artış** görülür. Bu hastalıkta karaciğer biyopsisinde **siyah** bir **pigmentin** görülmesi karakteristiktir.
- **Gilbert hastalığı:** Bu hastalıkta temel neden, **karaciğer hücreleri tarafından bilirubin alımındaki yetersizliktir.** Bu hastalarda, plazma serbest bilirubin düzeylerindeki artış ılımlıdır (% 1.2-3 mg civarında), nadiren düzeyler % 5 mg'ı aşabilir. Bu hastalık, çoğu kez belirti vermez ve diğer bir inceleme sırasında tesadüfen saptanır. Açlık ve hastalıklar sarılığı artırır ve sarılık genellikle, puberteden sonra kaybolur. Fenobarbital uygulaması ile bu hastalarda, olumlu sonuçlar alınır.
- **Crigler - Najjar sendromu (Tip I):** Nadir görülen, OR bir hastalıktır. Genelikle hayatın ilk 15 gününde öldürücüdür. Bu hastalarda karaciğerde **bilirubin UDP-glukuronil transferaz enzimi bulunmaz.** Bu hastalarda serbest bilirubin düzeyleri % 20 mg'ı aşar, bazen %60 mg'a kadar ulaşabilir, kernikterus görülür. Fenobarbital uygulaması bir sonuç vermez, fototerapi uygulanır.
- **Crigler-Najjar sendromu (Tip II):** Nadir görülen bu herediter bozuklukta, **bilirubinin glukuronitleşme kapasitesinde bir bozukluk** vardır. Bu hastaların safrasında, bilirubin monoglukuronitler saptandığı için; bozukluğun, bilirubin mono- glukuronite ikinci glukuronil kalıntısını ekleyen transferazda olduğu kabul edilmektedir. Serum bilirubin düzeyleri % 6-20 mg arasındadır, % 20 mg'ı pek aşmaz. Fenobarbital uygulaması ile olumlu sonuçlar alınabilir.
- **Rotor sendromu: Dubin-Johnson sendromuna benzer**, yalnız bu hastalarda **karaciğerde pigment birikimi olmaz.**
- **Fizyolojik neonatal sarılıkta, Crigler-Najjar, Gilbert** ve **hemolitik anemide** daha çok indirekt bilirubin düzeyi yükselir.



Hiperbilirubinemi nedenleri

26. **Aşağıdakilerden hangisi konjuge hiperbilirübinemi nedenlerinden biridir?** (Şubat 2018 Orijinal)

A) Crigler-Najjar sendromu tip I
B) Hemolitik anemi
C) Rotor sendromu
D) Yenidoğanın fizyolojik sarılığı
E) Gilbert sendromu

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Crigler-Najjar sendromu tip I
II. Rotor sendromu
III. Yenidoğanın fizyolojik sarılığı
IV. Dubin Johnson sendromu
V. Gilbert sendromu

Aşağıdaki seçeneklerden hangisinde konjuge hiperbilirubinemi nedenleri birlikte verilmiştir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) I, III
B) I, II
C) II, IV
D) I, II, III
E) II, III, V

Doğru cevap: C

SARILIK

- Sarılık (ikter) kanda artmış bilirubin düzeylerine bağlı olarak bilirubin birikimi ile ciltte ve skleralarda (göz akı) sarı renk oluşmasıdır. Üç şekilde sınıflanabilir:
  - ✓ **Hemolitik sarılık:** Karaciğer günde 3000 mg bilirubini konjuge edip atma kapasitesine sahiptir. Günlük normal bilirubin üretimi yalnızca 300 mg'dır. Bu fazla kapasite nedeniyle karaciğer hem yıkımındaki artmayı karşılayacak şekilde bilirubin diglukuronitin konjugasyon ve sekresyonunda artış yapar. Ancak **eritrositlerin hızlı yıkımı**nda karaciğerin **konjugasyon hızı**ndan daha hızlı bilirubin üretilir. Kanda **konjuge olmamış** bilirubin düzeyi yükselir.

Proteinler

✓ **Tıkanma sarılığı:** Bu tür sarılıkta bilirubin üretimi bozulmamıştır, fakat safra yollarında tıkanma vardır. **Dolayısıyla konjuge bilirubin artar.** Tıkanma sarılıklı hastalarda karın ağrısı, bulantı, açık renk dışkı görülür. Karaciğer konjuge bilirubini kana "regürjite" eder ve idrarla atılır.

✓ **Hepatosellüler sarılık:** Siroz veya hepatit gibi sebeplerle karaciğer hücrelerinin hasarlanması, hem konjugasyonda hem de direkt bilirubinin safra yollarına salgılanmasında bozulmaya neden olur. Bu hastalarda hem **indirekt hem de direkt bilirubin artar.**

✓ **Yenidoğan sarılığı:** Doğumda hepatik bilirubin glukuronil transferaz aktivitesi düşüktür ve ligandin seviyeleri yaşamın ikinci haftasından sonra erişkindeki düzeyine ulaşır. Bu nedenle yenidoğanlarda özellikle de prematürelerde bilirubin birikimi görülür.

✓ Gilbert sendromu, Crigler-Najjar sendromu tip I, hemolitik anemi ve yenidoğanın fizyolojik sarılığında **indirekt bilirubinlerde** artış gözlenirken **Dubin Johnson sendromu ve Rotor sendromu'nda direkt bilirubinlerde** artış görülür.

"Hiperbilirubinemi nedenleri" başlıklı şekile bakınız.

27. Aşağıdaki bileşiklerden hangisi diazo reaksiyonu ile ölçülebilir? (Nisan-2007)

A) Kolesterol
B) Kreatin
C) Glukoz
D) Laktik asit
E) Bilirubin

Doğru cevap: E

TUS'da önceki yıllarda zaman zaman sorulmuş olan önemli bir soru başlığı, çeşitli maddelerin ölçüm metotlarıdır. Soru bu kapsamda sorulmuştur.

- **Bilirubin ölçümü;** Klasik yöntem **Ehrlich ayıracı** da denilen **diazolanmış sülfirik asitin (Diazo reaktifi)** bilirubinle reaksiyona girmesi ile oluşan azopirolün **alkollü ortamda ölçülmesi ile total bilirubin** bulunur. Aynı test, **alkolsüz ortamda yapınca direkt bilirubin** ölçülür. Sonuç olarak; **total bilirubinden, direkt bilirubin çıkarılırsa indirekt bilirubin** hesaplanmış olur. **Bilirubin ışıktan kolay zarar görür, en kısa sürede çalışılmalıdır.** Serum bekleyecekse karanlık bir yerde saklanmalıdır.
- **Kolesterol Tayini;**
  - ✓ **Enzimatik Olmayan Metotlar**
    - Lieberman-Buchard metodu
    - Zak metodu (Deproteinizasyonlu kolorimetrik metot)
  - ✓ **Enzimatik Metot**
- **Glukoz Tayini;**
  - ✓ **Kolorimetrik Metotlar**
    - Folin Wu metodu
    - Somogy-Nelson metodu
    - Ortotoluidin metodu
  - ✓ **Enzimatik Metotlar;**
    - Glukoz oksidaz metodu
    - Heksokinaz metodu
- **Kreatinin Tayini;**
  - Jaffe reaksiyonu (kreatininin, pikrik asitle renklendirilerek verdiği turuncu rengin, spektrofotometrik olarak belirlenmesi esastır.
- **Laktik Asit ölçülürken NADH miktarındaki değişiklik ölçülür.**
  - Laktat + NAD+ → Pirüvat + NADH+ H^+
  - NADH 340 nm de spektrofotometrik olarak ölçülür.

İMMÜNGLOBÜLİNLER

1. J proteini sentezlenemiyorsa hangi immünglobülinlerde eksiklik olur? (Eylül-1998)

A) IgG - IgM
B) IgA - IgG
C) IgM - IgA
D) IgD - IgA
E) IgE – IgA

Doğru cevap: C

İmmünoloji konusundan biyokimya branşında nisbeten daha az soru gelmektedir. Bu soruda, immünglobülinlerin yapısı ile ilgili temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- **IgM;**
  - ✓ Bir pentamer olup beş adet IgG gibi molekül karboksil uçlarından birbirine **j proteini** ile bağlanıp j bölgesini (joint) oluşturmaktadır.
  - ✓ Bu özellik dimer yapısında olan **IgA**' da da vardır.
  - ✓ Dolayısı ile **J proteini** sentezlenemiyorsa **IgM** ve **IgA**'da azalma görülür.
- **IgG;**
  - ✓ Serumdaki toplam Ig'lerin %70-75'ini oluşturan bu antikor yapısında %3-4 kadar karbonhidrat içerir.
  - ✓ IgG_1, IgG_2, IgG_3 ve IgG_4 olmak üzere dört alt sınıfa ayrılmaktadır.
  - ✓ IgG alt grupları **klasik kompleman** yolunu **aktivasyon** güçlerine göre $IgG_3 > IgG_1 > IgG_2$ şeklinde sıralanır.
  - ✓ **Ig G4 kompleman** yolunu **aktive edemez.**
- **IgA;**
  - ✓ Serumdaki toplam Ig'lerin %10-15 kadarını oluşturan bu antikorun **IgA1 ve IgA2** olmak üzere iki, ayrıca bu ikisinin karışımı olan **sekretuar IgA** formu bulunmaktadır.
  - ✓ Yapısında %10 kadar karbonhidrat içermektedir.

Proteinler

✓ Bu antikor yenidoğanları intestinal enfeksiyonlardan korur.

✓ Sekretuar IgA bağırsak ve bronş membranları ile laktasyondaki meme duktusları gibi dokularda sentezlenmektedir.

✓ **Selektif IgA eksikliği** primer immün yetmezliklerin **en sık** görülen şeklidir. Bu hastalarda sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) ve gastrointestinal sistem (GİS) enfeksiyonları görülür.

✓ Ayrıca **uzun** süreli **fenitoin kullanan** hastalarda da **IgA'nın** ve **D vitamini eksikliğine** sık rastlanmaktadır.

- **IgM;**

✓ Serumdaki toplam Ig'lerin %10 kadarını oluşturur ve %12 oranında karbonhidrat taşır.

✓ **İntrauterin** dönemde **çocuk** tarafından **sentez edilen ilk Ig**'dir.

✓ **Klasik kompleman** aktivitesini **başlatan en önemli Ig**'dir.

✓ Eritrosit yüzey antijenlerine karşı oluşan **soğuk antikorlar** ve bazı glikoproteinlere karşı oluşan antikorlar bu sınıftandır.

✓ **Akut enfeksiyon** döneminde **ilk sentezlenen** antikordur.

✓ Serumda bulunan IgM, bir **pentamer** olup, beş adet IgG gibi molekülün karboksi terminal uçlarından birbirine bağlanması ile meydana gelir.

✓ Bağlantı bölgesinde, **j proteinleri** yer alır ve j bölgesini (joint) oluşturur. J bölgesi aynı zamanda, **dimer** yapısında olan **IgA'da** da bulunur.

- **IgE;**

✓ Serumdaki bu antikor **serumda en düşük** miktarlarda bulunur ve saman nezlesi, astım, egzema ve ürtiker gibi **allerjik olaylarda** görülen vasküler permeabilite artışından sorumludur.

✓ **Tip I anaflaksinin mediatörüdür.**

✓ **Bazofil** ve **mast hücre yüzey** membranlarında **reseptörü** bulunur.

- **IgD;**

✓ Serumdaki toplam Ig'lerin %1'ini oluşturan bu antikor **B lenfosit farklılaşmasında** rol oynar.

- Ig'ler, beş sınıf olmalarına rağmen **çok değişken** (variable) bölge adı verilen uçtaki amino asit dizilişi değiştikçe binlerce antijene karşı spesifik antikor üretilebilmektedir.

- Ayrıca **antijeni bağlayan "Fab" bölgesi** de bu uçta bulunmaktadır. Antijen-antikor birleşmesi Ig'lerin V_L ve V_H denilen (Variable Light ve Variable Heavy) bölgesiyle sağlanır.

- Ig'ler konsantrasyonlarına göre **IgG > IgA > IgM > IgD > IgE** şeklinde sıralanır.

2. İmmünglobülin G ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan-2005)

A) Glikoprotein yapıdadır
B) 4 polipeptit zincirden oluşur
C) Mast hücreleri üzerinde özgül reseptörleri bulunur
D) Kompleman fiksasyonunda görev yapar.
E) Fab bölgeleri antijeni bağlayan bölgelerdir

Doğru cevap: C

Soruda, immünglobülin G'nin temel özelliklerinin bilinmesi istenmektedir.

- **IgG;**

✓ Serumdaki toplam Ig'lerin %70-75'ini oluşturan bu antikor, bir glikoprotein olup yapısında %3-4 kadar karbonhidrat içerir.

✓ İki hafif ve iki ağır zincir olmak üzere toplam **dört polipeptitten** oluşur.

✓ IgG_1, IgG_2, IgG_3 ve IgG_4 olmak üzere dört alt sınıfa ayrılmaktadır.

✓ IgG alt grupları **klasik kompleman aktivasyon** güçlerine göre $IgG_3 > IgG_1 > IgG_2$ şeklinde sıralanır.

✓ Ig G4 kompleman yolunu aktive edemez.

✓ Antijen bağlayıcı bölge **Fab bölgesidir**.

✓ IgG'nin **mast hücreleri** üzerinde **özgül reseptörü yoktur**. Mast hücreleri ve bazofiller üzerinde **özgül reseptörleri olan IgE' dir.**

3. İmmünglobülinlerin özgüllüğü ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Eylül-2005)

A) Özgüllüğü belirleyen bilgi, immünglobülinin primer yapısında bulunur.
B) Bir plazma hücresinin ürettiği immünglobülinler, birden fazla farklı haptenik grubu tanıyıp onlara bağlanabilir
C) Özgüllüğü sağlayan amino asit dizisi için gerekli bilgi, immünglobülinin sentezlendiği hücrenin DNA'sında bulunur.
D) Aynı hücrede sentezlenen immünglobülinler aynı özgüllüğe sahiptir.
E) Tipik antijen-antikor birleşmesi çok güçlü bir etkileşimle gerçekleşir.

Doğru cevap: E

Bu soru Eylül 2005 sınavının biyokimya açısından zor sorularından birisiydi. Daha çok mikrobiyolojiye uygun bir soru tarzıdır.

- **Antijen antikor bağlanması** elektrostatik etkileşimler, van der waals bağları, hidrojen bağları ve hidrofobik bağlar gibi non-kovalent bağlarla gerçekleşir. Bu bağlar zayıf bağlardır.

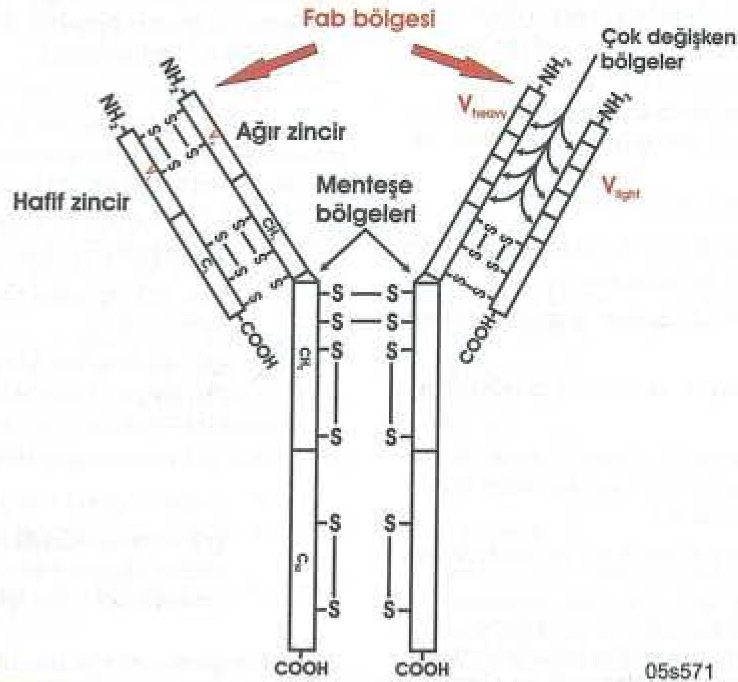
4. IgG molekülünün, antijen ile özgül olarak bağlanan bölgeleri aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir? (Eylül-2006)

A) VL, CL
B) VH, CH2
C) VL, VH
D) VH, CH1
E) CH1, CH2, CH3

Doğru cevap: C

Proteinler

İmmunglobulin Sınıfları	Yaklaşık Molekül Ağırlıkları	Ağır Zincir İzotipi (ve Moleküler Ağırlığı)	Karbonhidrat (ağırlık %'si olarak)	Serum Konsantrasyonu (mg / 100ml)
IgG	150.000	gama (53.000)	2 - 3	600 - 1800
IgA	170.000 - 720.000/	alfa (64.000)	7 - 12	90 - 420
IgD	160.000	delta (58.000)	.....	0.3 - 40
IgE	190.000	epsilon (75.000)	10 - 12	0.01 - 0.10
IgM	950.000	mü (70.000)	10 - 12	50 - 190



İmmünglobülin G'nin şematik görünümü

Soruda, immünglobülinler ile ilgili temel bir özelliğin, yani antijen bağlama bölgelerinin bilinmesi istenmektedir.

- İmmünglobülinler, beş sınıf olmalarına rağmen **çok değişken (variable) bölge** adı verilen uçtaki **amino asit dizilişi değiştikçe binlerce antijene karşı spesifik antikor** üretebilmektedir.
- Ayrıca **antijeni bağlayan "Fab" bölgesi** de bu uçta bulunmaktadır. Antijen-antikor birleşmesi immünglobülinin **VL** ve **VH** denilen (Variable Light ve Variable Heavy) bölgesiyle sağlanır.

"İmmünglobülin G'nin şematik görünümü" başlıklı şekile bakınız.

5. Aşağıdakilerin hangisinde, immünglobülinler normal serumdaki derişimi <u>en düşük olandan en yüksek olana doğru</u> sıralanmıştır? (Nisan-2006)

A) IgG, IgA, IgM, IgE, IgD
B) IgA, IgE, IgM, IgD, IgG
C) IgA, IgG, IgD, IgE, IgM
D) IgE, IgM, IgA, IgD, IgG
E) IgE, IgD, IgM, IgA, IgG

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, immünglobülinlerle ilgili çok temel bir bilgi, yani immünglobülinlerin serum seviyeleri sorgulanmaktadır.

- **IgE** serumda en düşük miktarda bulunan immünglobülindir. (< % 0,1)
- **IgD** total Ig'lerin % 1'ni, IgM % 10'nu, IgA % 15'ini, IgG % 70-75'ni oluşturur.
- Dolayısıyla **en düşük** olandan **en yüksek olana** doğru sıralandığında **IgE, IgD, IgM, IgA, IgG**'dir.

6. Anne sütüyle geçen ve çocuğu infeksiyonlara karşı koruyan immünoglobülin aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2015 Orijinal)

A) IgD
B) IgA
C) IgE
D) IgG
E) IgM

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Anne sütüyle geçen ve dimerik yapılı immünglobülin aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2015 BENZERİ)

A) IgD
B) IgA
C) IgE
D) IgG
E) IgM

Doğru cevap: B

Soruda, immünglobülin A'nın temel özelliklerinin bilinmesi amaçlanmıştır.

Proteinler

- **IgA;**
  - ✓ Serumdaki toplam Ig'lerin %10-15 kadarını oluşturan bu antikorun IgA1 ve IgA2 olmak üzere iki, ayrıca bu ikisinin karışımı olan sekretuar IgA formu bulunmaktadır.
  - ✓ Yapısında %10 kadar karbonhidrat içermektedir.
  - ✓ Bu antikor yenidoğanları intestinal enfeksiyonlardan korur.
  - ✓ Sekretuar IgA bağırsak ve bronş membranları ile laktasyondaki meme duktusları gibi dokularda sentezlenmektedir.
  - ✓ Selektif IgA eksikliği primer immün yetmezliklerin en sık görülen şeklidir, bu hastalarda sık tekrarlayan ÜSYE ve GİS enfeksiyonları görülür.
  - ✓ **Anne sütü ile geçip bebeğin enfeksiyonlara karşı korunmasında rol oynar.**
  - ✓ Ayrıca uzun süreli fenitoin kullanan hastalarda da Ig A eksikliğine ve D vitamini eksikliğine sık rastlanmaktadır.

1. sorunun açıklamasına bakınız.

İmmünglobülinler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Uzun süreli fenitoin kullanan hastalarda hangi immunglobülin eksikliği görülebilir... IgA
2. Klasik kompleman aktivitesini başlatan en önemli İg hangisidir... IgM
3. Eritrosit yüzey antijenlerine karşı oluşan soğuk antikorlar hangi yapıdadır... IgM
4. Alternatif kompleman yolunun en iyi aktivatörü hangisidir... Gram (-) endotoksinler
5. Serumda en düşük miktarda bulunan immunglobülin hangisidir... IgE

PROTEİN ELEKTROFOREZİ

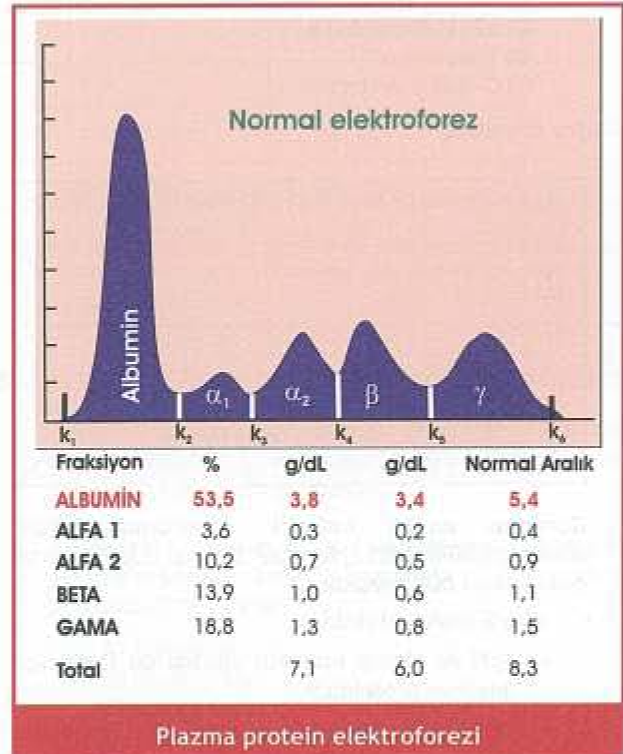
1. Aşağıdakilerden hangisi serum protein elektroforezinde <u>en hızlı</u> hareket eder? (Eylül-1988)

A) Alfa-2 globülin
B) Alfa-1 globülin
C) Globülin
D) Albümin
E) Fibrinojen

Doğru cevap: D

Soruda, plazma proteinlerinin elektroforez hareketliliği sorgulanmaktadır.

- Plazmada bulunan proteinleri **alkali bir tampon** içerisinde **elektroforez** yöntemi ile ayırdığımızda başlıca **beş bant** ortaya çıkar.
- **Albümin**, klasik elektroforezde **en hızlı** hareket eden protein iken, arkasından sırası ile alfa-1, alfa-2, beta ve gama bandı gelir. **Gama**- globülinler **en yavaş** hareket eden proteinlerdir.
- Eğer böyle bir soruda **seçeneklerde prealbümin olsaydı** cevap **prealbümin olacaktı.** Çünkü klasik elektroforezde ayrıştıramadığımız prealbümin genellikle albümin bandı içerisinde kalmaktadır.
- Ancak **çapraz immün elektroforez** gibi yöntemler uygulandığında **prealbümin albüminden hızlı hareket etmektedir.**



Fraksiyon	%	g/dL	g/dL	Normal Aralık
ALBUMİN	53,5	3,8	3,4	5,4
ALFA 1	3,6	0,3	0,2	0,4
ALFA 2	10,2	0,7	0,5	0,9
BETA	13,9	1,0	0,6	1,1
GAMA	18,8	1,3	0,8	1,5
Total		7,1	6,0	8,3

Plazma protein elektroforezi

2. Tiroksin ve retinolü bağlayan, elektroforezde albüminden hızlı ilerleyen plazma proteini aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1991)

A) Prealbümin
B) Tiroit bağlayıcı globülin
C) Gama-globülin
D) Alfa-1 globülin
E) Alfa-2 globülin

Doğru cevap: A

Soruda, plazma proteinlerinin elektroforez hareketliliği sorgulanmaktadır.

- **Prealbümin (transtiretin);**
  - ✓ **Elektroforezde albüminden hızlı hareket eder,** ancak klasik elektroforezde plakta görülmesi zordur. **Tiroksin** ve **retinolün** taşınmasında kullanılmaktadır.
  - ✓ Ayrıca prealbümin, total parenteral nütrisyon, protein enerji malnütrisyonu gibi **beslenme ile ilgil durumların takibinde** kullanılan **en değerli parametredir.**
  - ✓ Bu açıdan diğer proteinlerden üstün olmasının nedeni yapısında **esansiyel amino asitlerin / esansiyel olmayanlara oranının yüksek olmasından** kaynaklanmaktadır.
  - ✓ Ayrıca **karaciğer disfonksiyonu** hakkında bilgi verir.

"Protein elektroforezi" başlıklı şekile bakınız.

3. **Nefrotik sendromda serum protein elektroforezinde tipik olarak görülen α2-globulin fraksiyonundaki artıştan sorumlu olan plazma proteini aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-2014 Orijinal)

   A) Kompleman C3
   B) Serüloplazmin
   C) α2- Makroglobulin
   D) Transferrin
   E) C-reaktif protein

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Nefrotik sendromda elektroforezde belirgin olarak artan bant aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-1994, Eylül-2014 BENZERİ)
>
> A) Alfa-1
> B) Beta- globülin
> C) Prealbümin
> D) Alfa-2
> E) Albümin
>
> *Doğru cevap: D*

Sorunun amacı nefrotik sendromda alfa-2 makroglobülin düzeylerinde önemli ölçüde artış olduğunun bilinmesidir.

- **Alfa-2 makroglobülin;**
  - ✓ **IgM** ile birlikte **molekül ağırlığı en fazla** olan **plazma proteinidir**.
  - ✓ RES ve karaciğerde sentezlenen, **akut faz reaktanı olarak kabul edilmeyen** bu protein bir **panproteinaz inhibitördür**.
  - ✓ Alfa-2 makroglobülin **nefrotik sendromda en çok artan plazma proteini**dir.
- **Transferrin;**
  - ✓ Bir glikoprotein olan ve serum elektroforezinde β fraksiyonunda yer alan **transferrin (siderofillin),** başlıca karaciğerde ve daha az olmak üzere RES, testis ve overlerde sentezlenmektedir.
  - ✓ Beta-bandında yer alır. Negatif akut faz reaktanıdır.
  - ✓ Transferrin, **demirin taşınmasında fizyolojik öneme** sahip olup, iki adet Fe^{+3} ve bir adet HCO_3^- molekülü bağlayabilmektedir.
- **Serüloplazmin;**
  - ✓ **Serüloplazmin, alfa-2 bandında** yer alır. Nefrotik sendromda artış göstermez.
  - ✓ Tek bir polipeptit zincirinden meydana gelen seruloplazmin yapısında 6-8 Cu^{+2} atomu bulundurmaktadır.
  - ✓ **En geç tepkime veren akut faz reaktanı** olan seruloplazmin, **karaciğerde sentezlenir.**
  - ✓ **Ferro demiri (Fe^{+2}), ferri (Fe^{+3}) formuna okside** ettiği için **ferro-oksidaz** olarak da bilinmektedir.
- **C-Reaktif protein;**
  - ✓ Akut bir inflamasyonda **4-6 saat** (en erken), **serüloplazmin** (en geç) **düzeyi 4-20 günde** yükselmektedir.
  - ✓ **C-reaktif protein, beta-bandında yer alır.** Nefrotik sendromda belirgin artış göstermez.
- **Kompleman C3;**
  - ✓ Kompleman sisteminde 20 den fazla protein bulunmaktadır.
  - ✓ Bu sistem klasik ve alternatif yol olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.
  - ✓ Kompleman sisteminin temel bileşeni C_3 proteinidir.
  - ✓ **Klasik yol, antijen-antikor kompleksi** yapısında yer alan **IgM** veya **IgG** moleküllerinin **Fc kısımlarının** kompleman sisteminin içinde yer alan **C1 proteinine** bağlanması **ile başlamaktadır**.
  - ✓ Klasik yolda oluşan C_{4a}, C_{3a} ve C_{5a} anafilatoksik ürünlerdir. Bunlardan C_{3a} ve C_{5a} hem **kemotaktik** hemde **anafilatoksik** etkilidirler. Ancak C_{5a}, C_{3a} ya göre **1000 defa daha** güçlü bir etki gösterir.
  - ✓ **Alternatif yol, bakteri** duvarlarında bulunan **polisakkaritlerin** (gram negatif bakterilerin endotoksinleri ile) C_{3b} ile bağlanması neticesinde başlar.

4. **Serum protein elektroforezinde albüminden sonra gelen bantta aşağıdakilerden hangisi yer alır?** (Nisan-1998)

   A) Prealbümin
   B) Alfa-1 antitripsin
   C) Hemopeksin
   D) Serüloplazmin
   E) Haptoglobin

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, plazma proteinlerinin elektroforez hareketliliğinin bilinmesidir.

- Protein elektroforezinde belirlenen protein fraksiyonları sırasıyla şunlardır; **Albümin, alfa-1, alfa-2, beta** ve **gama globülinler.**
- **Alfa-1 antitripsin** (alfa-1 antiproteinaz) insan plazmasındaki alfa-1 fraksiyonunun temel proteini olup bu fraksiyonun % 90 'ını oluşturmaktadır.
- **Prealbümin**, elektroforezde albüminden hızlı hareket etmektedir.
- **Hemopeksin**, serbest hem bağlayan bir beta-1 globülindir.
- **Serüloplazmin** ve **haptoglobin**, elektroforezde alfa-2 fraksiyonunda yer almaktadır.

Plazma proteinlerinden başlıcalarının elektroforetik ayırımı

Albümin	α1 -globülin	α2 -globülin	β-globülin		γ-globülin	
			β1-Globülin	β2-globülin	γ1 -Glb	γ2 -Glb
	α1 - Antitripsin (% 90)	α2-Makroglobülin	Transferrin	Fibrinogen	Ig G	Ig G
	α1- Asit glikoprotein	Haptoglobin	F V	F XI	Ig A	C1 q
	α1 - Kimotripsin	Retinol bağlayıcı protein	F VII	F XII	Ig D	
	Transkortin	Protrombin	F IX	F XIII	Ig E	
	D vitamini bağlayıcı protein	Antihemofilik faktör (F VIII)	Plazminojen	C3, C6, C9	Ig M	
	α1 - Lipoprotein	C1-inaktivatör	Hemopeksin	β-Lipoprotein		
	Serum amiloit protein	Serüloplazmin	Transkobalamin			
	Tiroksin (TBG) bağlayıcı protein	Anjiotensinojen	G3 - Proaktivatör			
	AFP		C1 , C2, C4 , C5			

5. **Serumda bulunmayan protein aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-1987, Nisan-1995)

A) Albümin
B) Alfa-globülin
C) Beta-globülin
D) Fibrinojen
E) Prealbümin

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, pıhtılaşma esnasında fibrinojenin tükendiğinin bilinmesidir.

- **Serum** protein elektroforezi ile **plazma** elektroforezi **arasındaki** en önemli **fark fibrinojendir**.
- **Serum** antikoagülan kullanılmadan alınan düz kan örneğinden elde edildiği için fibrinojen gibi **pıhtılaşma faktörleri bulunmaz.**
- **Plazma ise** antikoagülanlı tüpten elde edildiği için **fibrinojen içerir.**

6. **Protein elektroforezinde fibrinojen hangi bantta yer alır?** (Nisan-1996)

A) Alfa-1 bölgesinde
B) Beta - gama arasında
C) Alfa-2 bölgesinde
D) Alfa-2 beta arası
E) Beta-1 bölgesi

Doğru cevap: B

Soruda, plazma proteinlerinin elektroforez hareketliliği sorgulanmaktadır.

- Plazma protein elektroforezi uygulandığı zaman, **fibrinojen elektroforezde beta-2 fraksiyonunda** yer alır. Ancak sorunun sorulduğu dönemde bazı textbooklarda **fibrinojen elektroforezde beta-gama arasında** bulunur denildiği için soru bu şekilde sorulmuş.
- Sonuçta bir üstteki sorunun açıklamasında yer alan tabloda görüleceği üzere, fibrinojen, beta-1 ile gama arasında yer alan beta-2 bantında bulunmaktadır. Muhtemelen bu soru bu şekli ile bir daha gelmeyecektir.

"Protein elektroforezi" başlıklı şekile ve ***" Plazma proteinlerinden başlıcalarının elektroforetik ayırımı"*** başlıklı tabloya bakınız.

7. **Aşağıdaki serum proteinlerinden hangisi, elektroforezde beta bandında yer alır?** (Ağustos-2017 Orijinal)

A) Transtiretin
B) Haptoglobin
C) Serüloplazmin
D) Transferrin
E) Orosomukoit

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Transferrin
II. Plazminojen
III. Haptoglobin
IV. Serüloplazmin
V. Transtiretin

Aşağıdaki plazma proteinlerinden hangisi veya hangileri serum protein elektroforezinde beta bandında bulunur? (Ağustos-2017 BENZERİ)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) I ve II
D) I, II, III ve IV
E) I, II, III, IV ve V

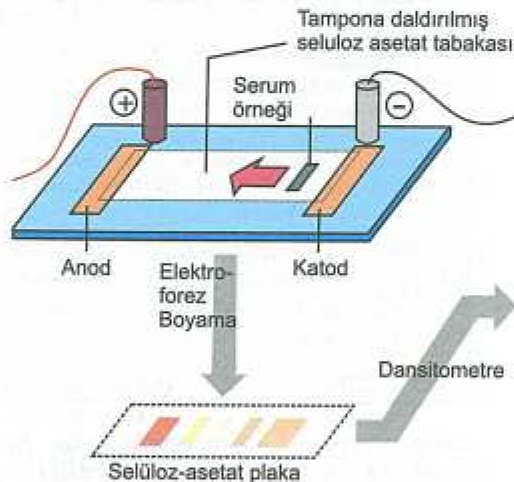
Doğru cevap: A

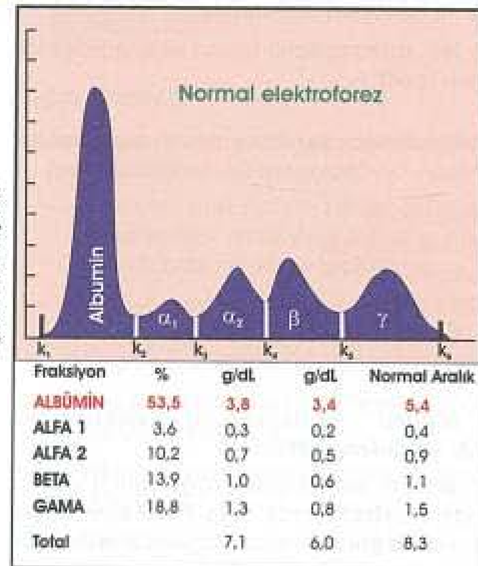
Serum protein elektroforezi bazı hastalıkların tanısını koymak için oldukça faydalı bir yöntemdir. Plazmada bulunan proteinler içerdikleri negatif yüklerine bağlı olarak elektroforezde çeşitli kompartmanlarda bant oluşturmaktadır. Sorunun amacı temel bazı plazma proteinlerinin hangi bantda bulunduğunun bilinmesidir.

- Plazma total protein konsantrasyonu 7.0-7.5 g/dL'dir.

Grup	Protein	M, kDa olarak	Fonksiyon
Albuminler:			
	Transtiretin (prealbumin)	50-66	**Tiroksin ve triyodotironin taşınması:**
	Albümin: 45 g.l'	67	Osmotik basıncın korunması; yağ asitlerinin, bilirubin, safra asitlerinin, steroid hormonlarının, farmakotiklerin ve inorganik iyonların taşınması
α₁-Globulinler:			
	Antitripsin	51	Tripsin ve diğer proteazların inhibisyonu
	Antikimotripsin	58-68	Kemotripsinin inhibisyonu
	Lipoprotein (HDL)	200-400	Lipidlerin taşınması
	Protrombin	72	Koagülasyon faktörü II, trombin öncüsü
	Transkortin	51	Kortizol, kortikosteron ve progesteronun taşınması
	Asit glikoprotein	44	Progesteron taşınması
	Tiroksin-bağlayıcı globulin	54	İyodotironinlerin taşınması
α₂-Globulinler:			
	Seruloplazmin	135	Ferro oksidaz aktivitesi var, antioksidan
	Antitrombin III	58	Kan pıhtılaşmasının inhibisyonu
	Haptoglobin	100	Hemoglobin bağlanması
	Psödokolinesteraz (3.1.1.8)	ca.350	
	Plazminojen	90	Plazmin (3.4.21.7) öncüsü, kan pıhtısının kırılmasın
	Makroglobulin	725	Proteazların bağlanması, çinko iyonlarının taşınması
	Retinol-bağlayıcı protein	21	Vitamin A taşınması
	Vitamin D-bağlayıcı protein	52	Kalsitriollerin taşınması
β-Globulinler:			
	Lipoprotein (LDL)	2.000-4.500	Lipidlerin taşınması
	Transferrin	80	Demir iyonlarının taşınması
	Fibrinogen	340	Koagülasyon faktörü I
	Seks hormon bağlayıcı globülin	65	Testosteron ve estradiol taşınması
	Transkobolamin	33	Vitamin B12 taşınması
	C-reaktif protein	110	Kompleman aktivasyonu
γ-Globulinler:			
	IgG	150	Geç antikorlar
	IgA	162	Mukoza koruyucu antikorlar
	IgM	900	Erken antikorlar
	IgD	172	B-lenfosit reseptörleri
	IgE	196	Reaginler

A. Plazma proteinleri





Fraksiyon	%	g/dL	g/dL	Normal Aralık
ALBÜMİN	53,5	3,8	3,4	5,4
ALFA 1	3,6	0,3	0,2	0,4
ALFA 2	10,2	0,7	0,5	0,9
BETA	13,9	1,0	0,6	1,1
GAMA	18,8	1,3	0,8	1,5
Total		7,1	6,0	8,3

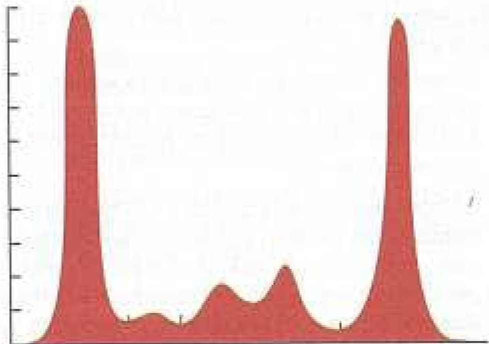
B. Elektroforez

Protein elektroforezi

- Plazma proteinleri **kompleks bir karışımdır;** basit proteinlerin yanında binlerce **antikor, glikoproteinler** ve çeşitli **lipoproteinleri** de içerir.
- Plazma proteinlerini ayırmada en sık kullanılan metot **elektroforezdir**. Klinikte yaygın olarak kullanılan selüloz asetat elektroforezi ile plazma proteinleri yüklerine göre beş banda ayrılmaktadır: albümin, alfa-1, alfa-2, beta ve gama fraksiyonları.
- Serum protein elektroforezi ile plazma elektroforezi arasındaki en önemli fark **fibrinojendir**.
- Serum antikoagülan kullanılmadan alınan düz kan örneğinden elde edildiği için fibrinojen gibi pıhtılaşma faktörleri bulunmaz.
- **Plazma ise** antikoagülanlı tüpten elde edildiği için **fibrinojen içerir.**
- Başlıca plazma proteinlerinin elektroforezdeki yerleri ve bazı önemli fonksiyonları aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.
- Bu tabloya göre seçenekler incelendiğinde **transferrin beta bandında** bulunur. **Plazminojen, haptoglobin** ve **serüloplazmin alfa-2 bandında** bulunurken, **transtiretin (prealbümin)** de albümin bandının hemen önünde yer alır.

"Protein elektroforezi" başlıklı şekile ve ***" Plazma proteinlerinden başlıcalarının elektroforetik ayırımı"*** başlıklı tabloya bakınız.

8. Şekildeki serum protein elektroforezi aşağıdakilerden hangisi ile uyumludur? (Eylül-1997)



Franksiyon	%	g/dL	g/dL	Normal Aralık
ALBUMİN	43,0	3,7	3,4	5,4
ALFA 1	3,4	0,3	0,2	0,2
ALFA 2	8,0	0,7	0,5	0,9
BETA	10,8	0,9	0,6	1,1
GAMA	34,8	3,0 yüksek	0,8	1,5
Total		8,5 yüksek	6,0	8,3

A) Sağlıklı birey
B) Akut enfeksiyon
C) Kronik enfeksiyon
D) Monoklonal gamopati
E) Nefrotik sendrom

Doğru cevap: D

Soruda, normal serum elektroforezi ve monoklonal gamopatide gerçekleşen değişikliğin bilinmesi istenmektedir.

- Soruda verilen şekil monoklonal gamopati ile uyumludur. Kontrolsüz bir şekilde çoğalan ve **paraprotein** olarak bilinen **anormal antikorlara, monoklonal antikorlar** denir. Bunlar **elektroforezde gama bantında dar** ve **dik bir pik** yaparlar.
- **Monoklonal artışa yol açan durumlar;**
  - ✓ İdiopatik monoklonal gamopati, multipl miyelom, waldenström makroglobülinemi ve kriyoglobülinemi örnek verilebilir.

"Çeşitli durumlarda elektroforez görüntüsü" başlıklı şekile bakınız.

9. Serum protein elektroforezinde oluşabilen beta-gama köprüleşmesi aşağıdaki patolojilerin hangisinde görülür? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Karaciğer sirozu
B) Multipl miyelom
C) Akut inflamasyon
D) Nefrotik sendrom
E) α_1-Antitripsin eksikliği

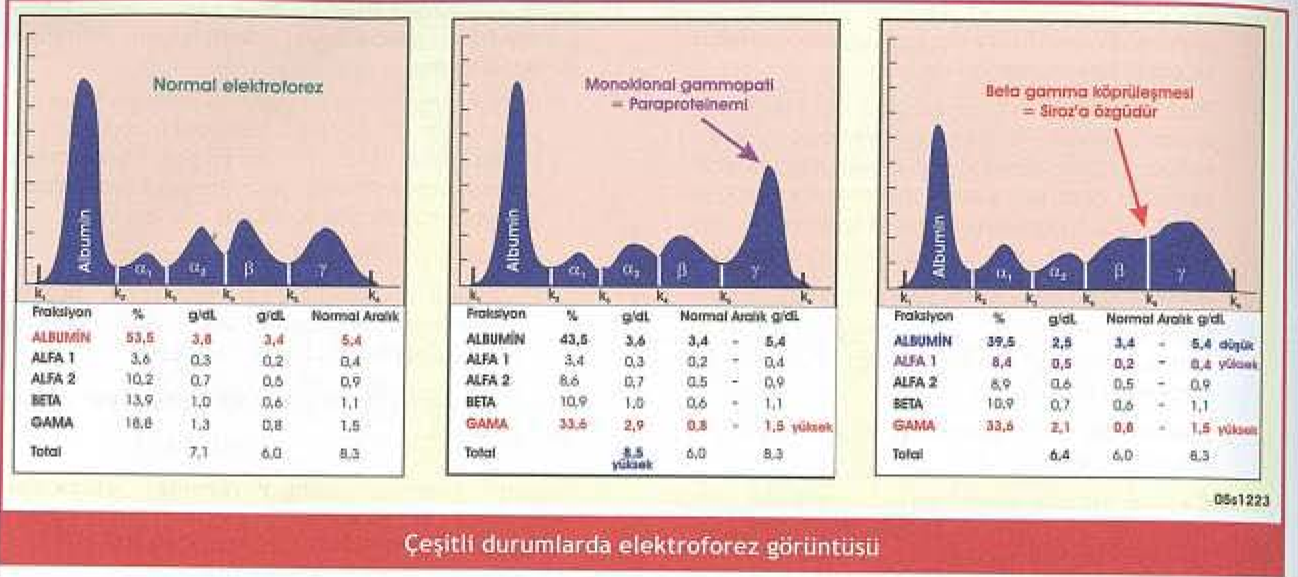
Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Karaciğer sirozunda elektroforezde aşağıdaki bulgulardan hangisi görülür?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) Albümin bandında artış
> B) Alfa – 1 bandında azalma
> C) Beta – gama köprüleşmesi
> D) Alfa – 2 bandında artış
> E) Gama bandında yükselme
>
> *Doğru cevap: C*

Elektroforez bazı hastalıkların tanısında çok yararlıdır. Sirozda elektroforez bulgusu olarak beta gama köprüleşmesinin olduğuna dair bir soru mutlak anlamda beklenen bir soruydu.

- Plazmadaki proteinler elektroforez yöntemi ile ayrıldığında, başlıca beş bant ortaya çıkar. Bu bantlar albümin , alfa-1, alfa-2, beta ve gama bantlarıdır.
- Sirozda elektroforezde **beta-gama köprüleşmesi** bulgusu görülür.
- Akut bir inflamasyonun karakteristik elektroforez bulguları, alfa-2 bandında artış, albüminde azalma ve bazen alfa-1 bandında artışın eşlik ettiği bir tablodur.
- Nefrotik sendromda alfa-2 bandında artış görülür.
- Multipl myelom gibi monoklonal gamopatilerde gama bandında pik izlenir.
- Alfa-1 antitripsin eksikliği, çocuklardaki genetik nedenli karaciğer hastalıklarının en yaygın sebeplerindendir.

"Çeşitli durumlarda elektroforez görüntüsü" başlıklı şekile bakınız.



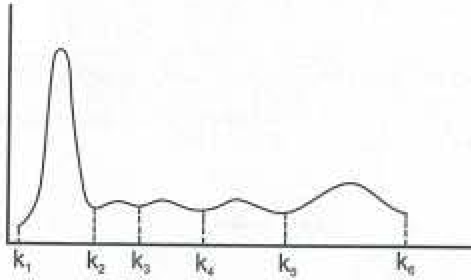
Fraksiyon	%	g/dL	g/dL	Normal Aralık
ALBUMİN	53,5	3,8	3,4	5,4
ALFA 1	3,6	0,3	0,2	0,4
ALFA 2	10,2	0,7	0,5	0,9
BETA	13,9	1,0	0,6	1,1
GAMA	18,8	1,3	0,8	1,5
Total		7,1	6,0	8,3

Fraksiyon	%	g/dL	Normal Aralık g/dL	
ALBUMİN	43,5	3,6	3,4 - 5,4	
ALFA 1	3,4	0,3	0,2 - 0,4	
ALFA 2	8,6	0,7	0,5 - 0,9	
BETA	10,9	1,0	0,6 - 1,1	
GAMA	33,6	2,9	0,8 - 1,5	yüksek
Total		8,5 yüksek	6,0 8,3	

Fraksiyon	%	g/dL	Normal Aralık g/dL	
ALBUMİN	39,5	2,5	3,4 - 5,4	düşük
ALFA 1	8,4	0,5	0,2 - 0,4	yüksek
ALFA 2	8,9	0,6	0,5 - 0,9	
BETA	10,9	0,7	0,6 - 1,1	
GAMA	33,6	2,1	0,8 - 1,5	yüksek
Total		6,4	6,0 6,3	

Çeşitli durumlarda elektroforez görüntüsü

10. Serum protein elektroforezini gösteren aşağıdaki şekilde k5 - k6 noktaları arasındaki protein bantı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2007)

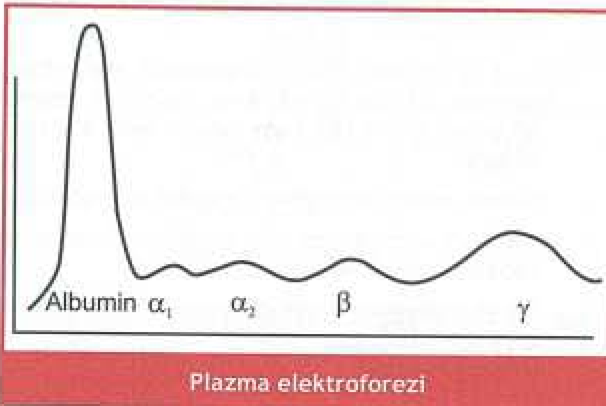


A) β
B) γ
C) α-1
D) α-2
E) Albümin

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, normal serum elektroforez görüntüsünde bantların sırasının bilinmesidir.

- Alttaki şekilden de görüleceği üzere, **k5 – k6 arası gama globülinlere** uymaktadır.



Plazma elektroforezi

PLAZMA PROTEİNLERİ

1. Serum total proteininde belirgin azalma hangi hastalıkta görülür? (Eylül-1990)

A) Kronik inflamasyon
B) Glomerülonefrit
C) Karaciğer sirozu
D) Kronik piyelonefrit
E) Nefrotik sendrom

Doğru cevap: E

Soruda, nefrotik sendromda total proteindeki azalmanın belirgin düzeyde olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- Karaciğer sirozunda karaciğerde yapılan (albümin vs.) proteinlerin seviyesi azalır. Ancak bu hastalıkta globülinler arttığı için total proteinde belirgin bir azalma görülmez.
- **Nefrotik sendromda** günlük 5 - 20 gram gibi **yüksek miktarlarda protein kaybı** olur. Bu kayıp önceleri daha çok albümin şeklinde iken, giderek bütün proteinlerin kaybı artar ve **serumda total protein önemli ölçüde düşer.** Buna karşı artan sentez faaliyetleri ise bu kaybı karşılayamayacak duruma gelir.
- Neticede onkotik basınç çok alt düzeylere (normal 28 mm Hg'dan, 6-8 mmHg'ya) kadar düşer. Hastalarda belirgin bir ödem vardır.

2. Aşağıdaki durumlardan hangisinde albümin artar? (Eylül-1993, Nisan-2009)

A) Siroz
B) Nefrotik sendrom
C) Dehidratasyon
D) Konjestif kalp yetmezliği
E) Kronik böbrek yetmezliği

Doğru cevap: C

Soruda, dehidratasyonda albümindeki rölatif artış olduğunun bilinmesi istenmektedir.

Proteinler

- **Dehidratasyonda** nisbi bir **albümin artışı** meydana gelmektedir. Aslında bu gerçek bir artış değildir. **Su kaybı nedeniyle albümin rölatif olarak artmaktadır.**
- **Nefrotik sendromda** günlük 5 - 20 gram gibi **yüksek miktarlarda protein kaybı** olur. Bu kayıp önceleri daha çok albümin şeklinde iken, giderek bütün proteinlerin kaybı artar ve **serumda total protein önemli ölçüde düşer.** Buna karşı artan sentez faaliyetleri ise bu kaybı karşılayamayacak duruma gelir.
- **Kronik karaciğer** ve **böbrek hastalıklarında** özellikle albümin azalmaktadır.
- **Konjestif kalp yetmezliğinde** de hipoproteinemi olmaktadır.

3. **Fibronektin ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?** (Nisan-2001, Nisan-2010)

A) Bir glikozaminoglikandır.
B) Ekstraselüler matrikste bulunur.
C) Fibroblastlar tarafından salgılanır.
D) Kollajene bağlanır.
E) Plazma proteinlerindendir.

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, fibronektin ile ilgili temel bazı özelliklerin bilinmesidir.

- **Fibronektin;**
  - ✓ Hücre dışı matriksin büyük bir glikoproteini olup, plazmada da çözünür halde bulunur.
  - ✓ Kollajen salgılayan hücreler hücre yüzeyinde, hücre dışı matrikste ve kanda bulunan iri bir glikoprotein olan fibronektin salgılarlar. Bu yatakta fibronektin ve prokollajene bağlı glikozaminoglikanlar olan **heparan sülfat** ve **kondroitin sülfat** bulunur.
  - ✓ **Heparin** ve **fibrin**, **kollajen**, **DNA** ve **hücre yüzeylerine bağlanır.**
  - ✓ **Çözünür olmayan formu fibroblastlar tarafından üretilir** ve ekstrasellüler matriksin başlıca glikoproteinidir.
  - ✓ Ayrıca **plazmada** (30 mg/dl), **karaciğer tarafından üretilir** ve **suda çözünür** formu bulunur.
  - ✓ Hücrenin **ekstrasellüler matrikse adezyonunda** ve **hücre migrasyonunda** rol oynar.
  - ✓ **Heparine, kollajene, fibrine, DNA'ya** ve **hücre yüzeylerine bağlanır.**

4. **Aşağıdakilerden hangisi plazma proteinlerinin görevlerinden biri <u>değildir</u>?** (Nisan-2005, Mayıs-2011)

A) İnflamasyona yanıt
B) Enfeksiyonlardan korunma
C) Asit-baz dengesi
D) Suda çözünmeyen bileşiklerin taşınması
E) Yüksek enerjili bileşiklerin sentezi

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, plazma proteinlerinin görevleri arasında nelerin bulunduğunun bilinmesidir.

- **Plazma proteinlerinin görevleri** arasında **yüksek enerjili bileşiklerin sentezi yer almaz.**
  - ✓ Yüksek enerjili bileşikler (örneğin; süksinil-KoA, fosfoenol pirüvat, kreatin fosfat, ATP) hücre içinde **sitozol** veya **mitokondride sentezlenirler.**
- Plazma proteinlerinin **solunum görevleri yoktur.**
- Plazma proteinleri arasında yer alan akut faz reaktanları **inflamasyona yanıt**ta görev alırlar.
- İmmünglobülinler ve komplemanlar **enfeksiyonlara karşı korunmada** görevlidir.
- Plazma proteinleri içerdikleri asidik ve bazik amino asitler nedeniyle **asit-baz dengesinde tampon** olarak fonksiyon görürler.
- Plazma proteinleri, **suda çözünmeyen bileşiklerin taşınması**nda görev alırlar (Örneğin; albümin, plazmada yağ asitleri, bakır, hidrofobik ilaçlar ve yağda eriyen hormonların taşınmasında fizyolojik öneme sahiptir).

5. **Total demir bağlama kapasitesi aşağıdakilerden hangisinin fonksiyonel ferröz iyon bağlama bölgesi hakkında fikir verir?** (Eylül-2013 Orijinal)

A) Ferritin
B) Miyoglobin
C) Hemopeksin
D) Transferrin
E) Hemosiderin

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Plazmada +3 değerlikli demiri taşıyan negatif akut faz reaktanı aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-2013 BENZERİ)
>
> A) Ferritin
> B) Hepsidin
> C) Serüloplazmin
> D) Transferrin
> E) Hemosiderin
>
> *Doğru cevap: D*

Sorunun amacı, kanda demirin taşınmasında fizyolojik önemi olan plazma proteininin transferrin olduğu ve bu molekülün total demir bağlama kapasitesi ile yakından ilişkili olduğunun bilinmesidir.

- **Transferrin (siderofilin);**
  - ✓ Bir glikoprotein olup serum elektroforezinde β fraksiyonunda yer alır.
  - ✓ Tek bir polipeptit zincirinden meydana gelen bu molekül, demir, bakır, çinko, kobalt ve kalsiyumu geri dönüşümlü olarak bağlayabilmektedir.
  - ✓ **Negatif akut faz reaktanıdır.**
  - ✓ İki adet Fe^{+3} ve bir adet HCO_3^- molekülünü bağlayabilmektedir.
  - ✓ Transferrinin yapısına **ferri** demirin **bağlanabilmesi için** ferro demirin **serüloplazmin** (ferrooksidaz) tarafından okside edilmesi gerekmektedir.

- ✓ **Demirin taşınmasında fizyolojik öneme** sahiptir.
- ✓ Normal koşullarda plazmada bulunan **transferrinin 1/3 kadarı demir ile doymuş** (satüre) durumdadır.
- ✓ **Demir eksikliği** olan kişilerde **transferrin satürasyonu azalırken, transferrin artar.**
- ✓ Transferrin, demir depoları ile ters orantılı olduğu için aneminin ayırıcı tanısında, demir tedavisinin izlenmesinde önem kazanmaktadır. **Demir alınması** transferrin sentezini etkilememekte, ancak **doygunluğunu (%90) artırmaktadır.**
- ✓ Beslenme bozukluklarında, böbrek ve GİS ile kayıpların arttığı durumlarda, karaciğer yetmezliğinde ve kronik karaciğer hastalıklarında transferrin düzeyi azalmaktadır (**Östrojenin transferrin** üzerindeki **arttırıcı etkisi** nedeni ile **hamilelikte düzeyi artar**).

- **Ferritin;**
  - ✓ Demir metabolizması ile ilişkili olan ferritin **demir depolanmasında** görev almaktadır.
  - ✓ Ferritinin %23 kadarı demir geri kalanı ise apoferritindir.
  - ✓ 24 alt birimden meydana gelen **ferritin** molekülü 3000-4500 adet **demir** atomu **taşımaktadır.** - Normal koşullarda düşük olan ferritin düzeyi **hemokromatöz gibi durumlarda belirgin** olarak **artmaktadır.** Bu durumda karaciğer ve dalakta ferritin düzeyi artmaktadır. **Plazma ferritin ölçümü** vücut **demir depolarının** bir **göstergesi** olarak kullanılmaktadır.
- **Hepsidin:**
  - ✓ Karaciğerde sentezlenen bir protein olup **bağırsaklardan** demir **emilimini azaltmaktadır.**
  - ✓ Hepsidinin **ferroportine etki** ederek enterositten kana demir çıkışını kontrol ettiği düşünülmektedir.
  - ✓ Örneğin; kanda demir arttığında, hepsidin artarak ferroportinin yıkımını hızlandırır. Böylece bağırsaklardan kana demir geçişi azalmaktadır.
  - ✓ **Eritropoetik** aktivite **artışı, hipoksi** ve **demir depolarının azalması hepsidin** sentezini **azaltır.**
  - ✓ **Demir yüklenmesi** ve **inflamasyonda** ise **hepsidin sentezi** artar.
- **Hemopeksin;**
  - ✓ Plazmada bulunan **serbest Hem** ve **methem molekülleri, hemopeksin** tarafından bağlanabilmektedir.
- **Serüloplazmin;**
  - ✓ Yapısında 6-8 Cu^{+2} atomu bulundurmaktadır.
  - ✓ **En geç tepkime veren** akut faz reaktanı olan serüloplazmin, karaciğerde sentezlenmekte ve karaciğerde yıkılmaktadır.
  - ✓ Yapısında Cu^{+2} atomu bulunduğu için bakır oksidaz olarak adlandırılır.
  - ✓ **Ferro demiri** (Fe^{+2}), **ferri** (Fe^{+3}) formuna okside ettiği için **ferro-oksidaz** olarak da bilinmektedir.
  - ✓ Plazmada **bakırın %95'i** bu molekülün yapısında bulunmasına rağmen, **bakır taşıyıcı** bir protein olarak **kabul edilmemektedir.**
  - ✓ Diyalize olabilen bakır fraksiyonunun (%5), yani **serbest bakırın taşıyıcısı albümindir.** Vücuda bakır girmesi ile seruloplazmin sentezi artmaktadır.
  - ✓ Hücrelere endositoz ile alınan seruloplazmin yapısındaki bakır, **bakırlı enzimlerin** (lizil oksidaz, mono ve diamino- oksidaz, askorbat oksidaz, sitokrom oksidaz ve süperoksit dismutaz vb.) sentezinde kullanılmaktadır.
  - ✓ Serüloplazmin, **antioksidan** etki göstererek oksidatif hasarı önler.
- **Miyoglobin;**
  - ✓ **Alfa**-heliks yapısında **tek bir polipeptit** zincirinden oluşur.

6. İkinci trimester üçlü tarama testinde aşağıdaki plazma proteinlerinden hangisi yer alır? (Nisan-2015 Orijinal)

A) β-2 mikroglobulin
B) Serum amiloit A protein
C) α-1 Antitripsin
D) Karsinoembriyonik antijen
E) α-Fetoprotein

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> I. İnsan koriyonik gonadotropin
> II. Östriol
> III. İnhibin-A
> IV. Koriyonik somatomammotropin
> V. α-Fetoprotein
>
> **İkinci trimesterde yapılan üçlü tarama testinde plazmada yukarıdakilerden hangilerine bakılmalıdır?** (Nisan-2015 BENZERİ)
>
> A) I, II, IV
> B) I, II, V
> C) I, III, IV
> D) II, III, V
> E) I, II, III ve V
>
> ***Doğru cevap: B***

Sorunun amacı, üçlü ve dörtlü tarama testinde yer alan parametrelerin bilinmesidir.

- **Üçlü tarama testi;**
  - ✓ Nöral tüp defektleri, down sendromu, trizomi 13, 18 gibi genetik hastalıkların risk tanısında kullanılan nonspesifik testtir.
  - ✓ Bu testte risk hesaplamasında; **α-fetoprotein, östriol, insan koryonik gonadotropin (HCG) kan parametreleri** ve ayrıca **femur uzunluğu, biparietal çap** gibi **görüntüleme parametreleri** kullanılmaktadır.

Proteinler

✓ Üçlü teste **inhibin-A**'da eklendiği zaman **dörtlü test** olur.

- **Alfa-fetoprotein: Nöral tüp defektleri, kromozomal bozukluklar, hepatoselüller ve testiküler tümörlerin** tanısında kullanılan glikoprotein yapıda bir moleküldür.
- **Beta-2 mikroglobülin:** Tüm nükleuslu hücrelerde bulunup, proksimal tübüllerde tamamı reabsorbe olur. **Proksimal tübül fonksiyonlarının değerlendirmesinde** bir **belirteç** olarak kullanılmaktadır.
- **Serum amiloit A protein: HDL** ile ilişkili bir protein olup **karaciğerde** sentezlenir. **Akut faz reaktanı** olan serum amiloit A proteini inflamatuar olaylarda artar. Başka bir özelliği ise kronik inflamatuar hastalıklarda **amiloit A** fibrilleri şeklinde birikmesidir.
- **Alfa-1 antitripsin (alfa-1 proteinaz inhibitor):** Bir akut faz reaktanıdır ve antiproteinaz aktivitesi bulunmaktadır. **Elastaz** ve **kollajenazı inhibe etmekte, kimotripsin, kallikrein, renin, ürokinaz, plazmin** ve **trombini bağlamaktadır. Eksikliğinde panasiner amfizem, kronik obstruktif akciğer hastalığı, karaciğer sirozu** ve **hepatosellüler kanser** görülebilmektedir.
- **Karsinoembriyonik antijen (CEA):** Glikoprotein yapıda olan, **Kolorektal, gastrointestinal trakt, akciğer** ve **meme karsinomlarında** serum düzeyleri yükselen moleküldür.

ALBÜMİN

1. **Aşağıdakilerden hangisi albümin ile ilgili olarak <u>yanlıştır</u>?** (Nisan-2002)

A) Karaciğerde sentezlenir.
B) Sentezi TNF-alfa tarafından inhibe edilir.
C) Karaciğerde depo edilir.
D) Hipertiroidizmde katabolizması ve sentezlenmesi artar.
E) Normal plazma onkotik basıncının devamını sağlar.

Doğru cevap: C

Albümin TUS'da dört defa sorulmuştur. Bu soruda, albümin ile ilgili çok temel bilgiler sorgulanmaktadır.

- **Albümin;**
  - ✓ Tek bir polipeptit zincirinden oluşan albüminin yapısında 585 amino asit bulunmaktadır.
  - ✓ **Plazma proteinlerinin** yaklaşık **%40-60** kadarını oluşturmaktadır.
  - ✓ Serum değeri 3.5 - 5.0 gr/dl arasında değişmektedir. Bu protein endojen amino asit kaynağı olarak kabul edilmektedir.
  - ✓ **Karaciğerde** günde 12 - 14 gr kadar albümin **sentezlenebilmektedir.**
  - ✓ **Albümin hariç** plazmadaki **globüler proteinlerin hemen** hemen hepsi **glikoprotein yapısındadır.**
  - ✓ Plazma proteinleri karaciğerde sentezlenir ve depolanmadan 30-60 dakika içinde plazmaya salınır.
  - ✓ 1 gr albümin 18 gr su tuttuğu için vücudumuzun **onkotik basıncını sağlamada en önemli** protein albümindir.

    Plazma proteinlerinin sağladığı onkotik basınç, damar içi sıvısının damar dışına kaçmasını önlemektedir.
  - ✓ Albümin, vücudumuzda çeşitli moleküllerin **transportunda** rol oynayan en önemli proteindir. Bu protein; bakır, kalsiyum, magnezyum ve çinko gibi **iyonları, bilirubini, hem** gurubunu, **hormonları** (steroit hormonlar, kortizol, aldosteron, T3 ve T4 vb), **yağ asitlerini** (oleat ve palmitat) ve **çeşitli ilaçları** (salisilat, warfarin, sülfonamitler) taşımaktadır.
  - ✓ **TNF-alfa albümin sentezini inhibe eder.**

2. **Albümin, aşağıdakilerden hangisinin plazmadaki transportunda <u>rol oynamaz</u>?** (Nisan-2009, Nisan-1994)

A) Uzun zincirli serbest yağ asitleri
B) Bakır
C) Hidrofobik ilaçlar
D) Kolesterol
E) Bilirübin

Doğru cevap: D

Soruda, çeşitli moleküllerin taşınmasında önemli bir rolü bulunan albüminin bu görevi sorgulanmakta iken, seçeneğe kolesterol konulması soru için kolaylaştırıcı bir unsur durumundadır.

- Albümin, vücudumuzda çeşitli moleküllerin **transportunda** rol oynayan en önemli proteindir. Bu protein; bakır, kalsiyum, magnezyum ve çinko gibi **iyonları, bilirubin, hem** gurubu, yağda eriyen **hormonları** (steroit hormonlar, kortizol, aldosteron, T 3 ve T4 vb), **yağ asitlerini** (oleat ve palmitat) ve **çeşitli ilaçları** (salisilat, warfarin, sülfonamitler) **taşımaktadır.**
- **Plazmada kolesterolün** çoğu esterleşmiş halde, LDL ve HDL gibi **lipoprotein** partikülleri **yapısında taşınmaktadır.**

3. **Uzun zincirli serbest yağ asitleri, plazmada aşağıdaki moleküllerden hangisine bağlı olarak taşınır?** (Nisan- 2013)

A) Albümin
B) Transferrin
C) Şilomikron
D) VLDL
E) HDL

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, serbest yağ asitlerinin hidrofobik özelliklerinden dolayı kanda tek başına dolaşamayacakları ve albümin tarafından taşındığının bilinmesidir.

Proteinler

- **Bir yağ asidi;**
  - ✓ Terminal karboksil grubu bulunan bir hidrokarbon zincirinden oluşur.
  - ✓ Fizyolojik pH'da, pKa değeri 4,8 olan karboksil grubu $-COO^-$ şeklinde iyonize olur.
  - ✓ **Anyonik grubun suya** karşı **ilgisi vardır**, bu ilgi yağ asitine **amfipatik** (hem **hidrofilik** hem **hidrofobik** bölgelere sahip olma) özellik kazandırır.
  - ✓ Bununla birlikte **uzun zincirli** serbest yağ **asitlerinde hidrofobik** kısım **baskındır**.
  - ✓ Bu moleküller **suda çözünmezler** ve dolaşımda **taşınmak** için **albümine bağlanmak zorunda**dırlar.
  - ✓ Plazmada bulunan yağ asitlerinin **% 90'dan fazlası lipoproteinlerin yapısındaki** yağ asiti **esterleri** (triaçilgliserol, kolesterol esterleri ve fosfolipitler) şeklinde bulunur.
- **Albümin,** vücudumuzda çeşitli moleküllerin **transportunda** rol oynayan en önemli proteindir. Bu protein; bakır, kalsiyum, magnezyum ve çinko gibi **iyonları**, **bilirubin**, **hem** gurubu, yağda eriyen **hormonları** (steroit hormonlar, kortizol, aldosteron, T 3 ve T4 vb), **yağ asitlerini** (oleat ve palmitat) ve **çeşitli ilaçları** (salisilat, warfarin, sülfonamitler) taşımaktadır.
- **Transferrin, demirin taşınmasında fizyolojik öneme** sahip olup iki adet Fe^{+3} ve bir adet **bikarbonat** molekülü bağlayabilmektedir.
- **Şilomikron, bağırsak mukoza** hücrelerinde **üretilirler** ve **besinsel triaçilgliserol, kolesterol esterlerini** ve diğer lipitleri (örneğin; retinil esterleri gibi **yağda eriyen vitaminleri**) taşırlar.
- **VLDL'ler karaciğerde üretilir.** Bu lipoprotein **karaciğerden periferik dokulara endojen triaçilgliserolleri taşımak** üzere işlev görmektedir.
- **HDL** partikülleri **karaciğer** ve **ince bağırsaklarda sentezlenir.** Ekzositoz yolu ile kana salınırlar. Bu partiküllerin birkaç tane **önemli fonksiyonu** mevcuttur;
  - ✓ **Apo C-2** ve **E'nin** dolaşımdaki **deposu** olup şilomikron ve VLDL'ye verilmesini sağlar.
  - ✓ **Ekstrahepatik dokulardan serbest kolesterolu alır** ve **esterleştirir**.
  - ✓ **Kolesterol esterlerini**, **HDL'den → VLDL'ye** kolesterol ester transfer protein sayesinde yer değiştirme reaksiyonu ile **transfer eder.**
  - ✓ **Kolesterol esterlerini karaciğere taşırlar.**

4. Aşağıdaki protein ve sınıf eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır? (Nisan-2016 Orijinal)

A) Albümin - Glikoprotein
B) Süksinat dehidrojenaz - Flavoprotein
C) Sitokrom oksidaz - Metalloprotein
D) Katalaz - Hemoprotein
E) İmmünoglobulin G - Glikoprotein

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Albümin
II. İmmunglobülin M
III. Prealbümin
IV. Serüloplazmin

Yukarıda verilen plazma proteinlerinden hangileri glikoprotein yapısında değildir? (Nisan-2016 BENZERİ)

A) I ve II
B) I ve IV
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

Doğru cevap: A

Soruda, albüminin glikoprotein yapıda olmayan bir plazma proteini olduğunun bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Albümin;**
  - ✓ Tek bir polipeptit zincirinden oluşan albüminin yapısında 585 amino asit bulunmaktadır.
  - ✓ **Plazma proteinlerinin** yaklaşık **%40-60'ını oluşturur** ve plazma değeri 3.5 - 5.0 gr/dL arasında değişir.
  - ✓ **Karbonhidrat yan zinciri yok**tur, fakat fizyolojik pH'da **yüksek net negatif yükü** nedeniyle suda fazla çözünür.
  - ✓ **Albümin** ve **prealbümin hariç** tüm plazma proteinleri glikoproteindir.
  - ✓ Endojen amino asit kaynağı olarak kabul edilmektedir.
  - ✓ Vücudumuzun **onkotik basıncını sağlamada en önemli** proteindir.
  - ✓ Ayrıca albümin, vücudumuzda çeşitli moleküllerin **transportunda** rol oynayan en önemli proteindir.
  - ✓ Bakır, kalsiyum, magnezyum ve çinko gibi **iyonları**, **bilirubin**, **hem** gurubu, yağda eriyen **hormonları** (steroit hormonlar, kortizol, aldosteron, T3 ve T4 vb), **yağ asitlerini** (oleat ve palmitat) ve çeşitli **hidrofobik ilaçları** (salisilat, warfarin, sülfonamitler) **taşımakta**dır.
- **Süksinat dehidrojenaz** koenzim olarak FAD kullanır. Hem trikarboksilikasit siklusunda hem de elektron transport zincirinde görev alır.
- **Sitokrom oksidaz** elektron transport zincirinde oksijene elektron veren enzimdir. Yapısında demir ve bakır bulunur.
- **Katalaz bir hemoprotein** olup, hidrojen peroksidin suya indirgenmesinde görev alan peroksizomun marker enzimidir.
- **İmmünoglobülinler** yabancı antijenleri tanıyan ve bağlayan antikor olarak fonksiyon gösteren bir grup plazma proteinidir. Serumun yanı sıra tükrük, nazal salgılar, ter ve kolostrum gibi vücut sıvılarında da bulunmaktadır.

  Glikoprotein yapıdadırlar.
- **Serüloplazmin,** glikoprotein yapılı plazma proteinidir.

Proteinler

AKUT FAZ REAKTANLARI

1. Kandaki serbest hemoglobini bağlayarak böbreklerden atılmasını önleyen plazma proteini aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1988, Eylül-1992, Eylül-2006, Eylül-2008)

A) Albümin
B) Haptoglobin
C) Transferrin
D) Serüloplazmin
E) Alfa-2 makroglobülin

Doğru cevap: B

TUS'da plazma proteinleri sık olarak sorulmaktadır. Bu soruda, haptoglobinin hemoliz takibindeki önemi sorgulanmaktadır.

- **Haptoglobin;**
  - ✓ Akut faz reaktanı olan haptoglobin alfa- 2 globülinlerin %25'ini oluşturmaktadır.
  - ✓ Yapısında disülfit bağları ile bağlı 2 α ve 2 β zinciri mevcuttur.
  - ✓ Karaciğerde sentez edilir.
  - ✓ Serbest hemoglobin molekül ağırlığı düşük olduğu için böbreklerden süzülür ve atılır.
  - ✓ **İntravasküler hemoliz** sırasında açığa çıkan ve plazmada **serbest halde bulunan oksihemoglobini** bağlamaktadır.
  - ✓ **Haptoglobin - hemoglobin** kompleksinin molekül ağırlığı yüksek olduğu için bu molekül, **böbreklerden hemoglobin kaybını** ve dolayısı ile **demirin atılmasını önlemektedir.**
  - ✓ Haptoglobin- hemoglobin kompleksi **retikülo endotelyal sistemde yıkılır.**
  - ✓ **Hemoliz** sırasında haptoglobinin **yenisi sentezlenmez.**
  - ✓ Sonuçta var olan **haptoglobin kullanıldıkça, serbest haptoglobin seviyesinin azalması,** tanı koydurucudur.
- **Albümin;**
  - ✓ Plazmada **en fazla bulunan** proteindir.
  - ✓ **Onkotik basıncın sağlanmasında en önemli** plazma proteinidir.
  - ✓ Ayrıca çeşitli moleküllerin transportunda rol oynar.
  - ✓ **Bakır, kalsiyum, magnezyum** ve **çinko gibi iyonları, bilirubin, hem gurubu, hormonlar** (steroit hormonlar, kortizol, aldosteron, T3 ve T4 vb), **yağ asitleri** ve **hidrofobik ilaçlar** (salisilat, warfarin, sülfonamitler) **albümine bağlanarak** taşınır.
- **Transferrin;**
  - ✓ **Negatif akut faz reaktanı** olup, iki adet Fe^{+3} ve bir adet **bikarbonat** molekülü bağlayabilmektedir. - Transferrin yapısına **ferri** demirin **bağlanabilmesi için** ferro demirin **serüloplazmin** (ferro oksidaz) tarafından okside edilmesi gerekmektedir.
  - ✓ **Demir** miktarının **azalması ile transferrin satürasyonu azalırken transferrin** ise **artmaktadır.**
- **Serüloplazmin;**
  - ✓ Tek bir polipeptit zincirinden meydana gelen serüloplazmin yapısında 6-8 Cu^{+2} atomu bulundurmaktadır.
  - ✓ Bir glikoprotein olan molekülün yapısında % 10 kadar bulunan karbonhidratların başlıca örnekleri, sialik asit, galaktoz ve mannozdur.
  - ✓ **En geç tepkime veren** akut faz reaktanıdır.
  - ✓ **Karaciğerde sentezlenir** ve yine yapısındaki **sialik asitin uzaklaştırılması ile karaciğerde yıkılmaktadır.**
  - ✓ Ferro demiri (Fe^{+2}), ferri (Fe^{+3}) formuna okside ettiği için **ferro-oksidaz** olarak da bilinmektedir.
  - ✓ Plazmada **bakırın % 95**' i serüloplazmin yapısında olmasına rağmen, bakır taşıyıcı bir protein olarak kabul edilmemektedir.
  - ✓ Diyalize olabilen bakır fraksiyonu (% 5), yani **serbest bakırın taşıyıcısı; albümindir.**
- **Alfa-2 makroglobülin;**
  - ✓ En büyük plazma proteinlerinden biridir.
  - ✓ Temel olarak bir **akut faz reaktanı** olarak **kabul edilmeyen** bu protein, bir **proteinaz inhibitördür.**
  - ✓ Plazmin, pepsin, tripsin, kimotripsin ve katepsin D gibi **proteinazlara geri dönüşümsüz olarak bağlanmaktadır.**

    Ayrıca lenfokin, kompleman ve kemotaktik faktörler gibi küçük molekülleri hidrolize etmektedir.

"Bazı plazma proteinleri ve fonksiyonları" başlıklı tabloya bakınız.

2. Rutin kontrolü yapılan orta yaşlı bir kadında haptoglobin düzeyinin çok düşük, diğer kan değerlerinin ise normal olduğu saptanmıştır.

Bu bulgu aşağıdakilerden hangisinin varlığını gösterir? (Eylül-2009)

A) İskelet kası zedelenmesini
B) Karaciğer zedelenmesini
C) Biliyer obstrüksiyonu
D) Akut faz yanıtını
E) Kronik hemolizi

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, haptoglobinin hemoliz takibindeki öneminin bilinmesidir.

- **Haptoglobin;**
  - ✓ Dolaşımda serbest hemoglobinleri bağlayan bir proteindir. Bunun iki amacı bulunmaktadır:
    - Demir kaybını engellemek

Bazı plazma proteinleri ve fonksiyonları		
Protein	**Akut faz özelliği**	**Yorum**
Prealbümin	Neg AFR	Proteinle beslenmenin takibinde en hassas gösterge
Albümin	Neg AFR	Bir çok hastalıkta azalır, genel taşıyıcı protein
Elektroforezde alfa1 bölgesinde bulunan proteinler		
Alfa-1 antitripsin	AFR	Eksikliği amfizem ve siroz
Alf-1 asit glikoprotein	AFR	Fonksiyonu bilinmiyor
Apolipoprotein-A (Apo-A)		Lipit taşıyıcısı
Alfa-1 fetoprotein		Fetal protein, artışı nöral tüp defekti
Elektroforezde alfa2- bölgesinde bulunan proteinler		
Haptoglobin	AFR	Hemoglobini bağlar, hemolizde azalır
Alfa-2 makroglobülin		Nefrotik sendromda yükselir
Serüloplazmin	AFR	Wilson hastalığında azalır, bakır içerir
Elektroforezde beta- bölgesinde bulunan proteinler		
Transferrin	Neg AFR	Demir taşır, hipokromik anemide artar
Hemopeksin		Hem bağlar, hemoliz takibinde haptoglobine göre daha değerlidir.
Beta-lipoprotein (Apo B)		Lipit taşıyıcısı
C4	AFR	Kompleman faktörü
C3	AFR	Kompleman faktörü
Beta2-mikroglobülin		Renal tubül fonksiyonu değerlendirilmesi
Fibrinojen	AFR	Fibrin prekürsörü
Elektroforezde gama- bölgesinde bulunan proteinler		
IgG		İmmün reaksiyonlarda antikor artışı
IgA		B-hücre tümörlerinde monoklonal artış
IgM		
C-reaktif protein	AFR++	Nonspesifik fakat en duyarlı AFR'dir. Inflamatuar olayların takibinde kulanılır.

- Serbest hemoglobinlerin böbrek tübülüslerinde çökmesini engelleyerek böbrek hasarından korumak. Haptoglobin ve hemopeksin (serbest hem bağlayan protein) intravasküler hemoliz tablolarında düzeyi azalmış olarak görülür.

✓ İskelet kası zedelenmesinde miyoglobin artar. Miyoglobin artışına bağlı olarak miyoglobinüri ve prerenal azotemi olabilir.

✓ Haptoglobin bir negatif akut faz reaktanı değil, pozitif akut faz reaktanıdır. Akut faz yanıtında düzeyleri artar.

3. Aşağıdaki plazma proteinlerinden hangisinin tayini akut intravasküler hemoliz tanısı için en değerlidir? (Aralık- 2010)

A) Transferrin B) Albümin
C) Haptoglobin D) Serüloplazmin
E) Prealbümin

Doğru cevap: C

Soruda, haptoglobinin hemoliz takibindeki önemi sorgulanmaktadır.

- **Haptoglobin;**
  ✓ Eritrosit dışı **serbest hemoglobini bağlayarak böbreklerden atılımını önler.**
  ✓ Hemoglobinin molekül ağırlığı 65 kDa olup glomerüllerden kolaylıkla süzülebilmektedir.

Proteinler

✓ Haptoglobinin molekül ağırlığı ise 90 kDa olup hemoglobinle kompleks yaptığında 155 kDa 'a ulaşmakta ve molekül ağırlığı arttığı için glomerüllerden süzülmez.

✓ **Haptoglobin- hemoglobin kompleksi, retikuloendoteliyal sistem** (RES) hücrelerinde süratle **yıkıma uğrar.**

✓ Dolayısıyla **hemoliz** durumlarında plazmada düşük düzeylerde bulunması **tanı koydurucudur.**

"Bazı plazma proteinleri ve fonksiyonları" başlıklı tabloya bakınız.

4. Romatoit artrit tanısı koymada en uygun serum proteini aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1989)

A) Haptoglobin
B) Transferrin
C) Serüloplazmin
D) C-reaktif protein
E) Prealbümin

Doğru cevap: D

Soruda, romatoit artrit tanısına dair önemli bir bilginin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Romatoit artrit** kronik enflamatuar bir hastalıktır.
- **Kronik enflamatuar hastalıklar**da özellikle romatoid artritte **C-reaktif protein** 1000 katına kadar çıkabilir. Bu nedenle romatoid artrit tanısında **C-reaktif protein** bize daha çok yardımcı olur.
- **Haptoglobin** ve **serüloplazmin** gibi akut faz proteinlerinin artışı romatoit artritte çok az miktarda olmaktadır.
- **Transferrin** ve **prealbümin** ise **negatif akut faz reaktanı** olup inflamasyonda azalmaktadır.

"Bazı plazma proteinleri ve fonksiyonları" başlıklı tabloya bakınız.

5. Aşağıdakilerden hangisi kompleman sistemini aktive eder? (Eylül-2011)

A) α-1 Antitripsin
B) Serüloplazmin
C) α-1 Asit glikoprotein
D) C-reaktif protein
E) Tümör nekroz faktör

Doğru cevap: D

Soru vücudun savunma sisteminin önemli bir bölümü olan kompleman sisteminin aktivatörlerinin bilinip bilinmediğini ölçmektir. Ancak bu soru zor bir soru olarak nitelendirilebilir. Çünkü klasik ve alternatif kompleman yolunun en önemli ve en iyi aktivatörleri seçeneklere konulmamıştır. Bunun yerine daha detay bir bilgi sorgulanmış ve klasik yolu uyarabilen C-reaktif protein sorgulanmıştır.

- **Klasik yol, antijen-antikor kompleksi** yapısında yer alan **Ig M** veya **Ig G** moleküllerinin Fc kısımlarının kompleman sisteminin içinde yer alan **C 1 proteinine bağlanması ile başlamaktadır.** Klasik yolda oluşan C 4a, C 3a ve C 5a anafilatoksik ürünlerdir. Bunlardan **C 3a** ve **C 5a hem kemotaktik** hem de **anafilatoksik** etkilidirler. Ancak **C 5a**, C 3a ya göre 1000 defa **daha güçlü** bir etki gösterir.
- **Alternatif yol, gram negatif bakterilerin endotoksinleri**nin C 3b ile bağlanması neticesinde başlar. Aynı zamanda **en erken yükselen akut faz proteini** olan **C-reaktif protein** de **klasik kompleman sistemini aktive edebilmekte**dir.
- **Alfa-1 asit glikoprotein;** orosomukoit temel bileşenidir. Karaciğerde ve bazı tümörlerde sentez edilmektedir.
- **Serüloplazmin;**

✓ Tek bir polipeptit zincirinden meydana gelen seruloplazmin yapısında 6-8 Cu^{+2} atomu bulundurmaktadır.

✓ Bir glikoprotein olan molekülün yapısında % 10 kadar bulunan karbonhidratların başlıca örnekleri, sialik asit, galaktoz ve mannozdur.

✓ **En geç tepkime veren** akut faz reaktanıdır.

✓ **Karaciğerde sentezlenmekte** ve yine yapısındaki **sialik asitin uzaklaştırılması ile karaciğerde yıkılmaktadır.**

✓ Ferro demiri (Fe^{+2}), ferri (Fe^{+3}) formuna okside ettiği için **ferro-oksidaz** olarak da bilinmektedir.

✓ Plazmada **bakırın % 95'i serüloplazmin yapısında** olmasına rağmen, **bakır taşıyıcı** bir protein olarak **kabul edilmemektedir.**

✓ Dialize olabilen bakır fraksiyonu (% 5), yani **serbest bakırın taşıyıcısı; albümindir.**

- **Alfa-1 antitripsin (α-1 proteinaz inhibitor);**

✓ Bir **akut faz reaktanıdır** ve **antiproteinaz** aktivitesi bulunmaktadır.

✓ Küçük moleküllü bir protein olan α-1 antitripsin **elastaz** ve **kollajenazı inhibe etmekte** ve **kimotripsin, kallikrein, renin, ürokinaz, plazmin** ve **trombini bağlamaktadır.**

✓ **Eksikliğinde panasiner** tipte **amfizem** görülür.

✓ **Hepatositlerin** endoplazmik retikulum sisternalarında **α-1-antitripsin** moleküllerinin anormal bir varyantı olan ZZ tipinde **α-1 antitripsin birikmesi ile** önce **hepatit** ve daha sonra **karaciğer sirozu** gelişebilmektedir.

✓ Bilinen **en önemli antiproteazlardan** birisi olup 394 amino asit kalıntısından meydana gelmiştir.

✓ α-1 proteinaz inhibitörün proteazlara karşı **etkili olabilmesi için** 358. amino asit olan **metiyonin kalıntısının sağlam olması** gerekir. Sigara dumanındaki **radikaller** bu kalıntıyı **oksitleyerek** α-1 proteinaz inhibitörün **aktivitesini** yaklaşık olarak 2000 defa **azaltırlar.** Böylece **denge nötrofil elastaz lehine bozulur** ve kronik akciğer hastalığının komponenti olan **amfizem gelişir.**

6. Aşağıdakilerden hangisi negatif akut faz reaktanıdır? (Eylül-1994, Eylül-2011)

A) Serüloplazmin
B) Haptoglobin
C) Alfa-1 antitripsin
D) Prealbümin
E) C- Reaktif protein

Doğru cevap: D

TUS'da akut faz reaktanları her zaman sorulmaya aday bir başlıktır. Bu soruda da, negatif akut faz reaktanlarının bilinmesi istenmektedir.

- Akut bir inflamasyona veya doku harabiyetine bağlı olarak bazı proteinlerin plazma düzeyleri kısa bir süre içerisinde değişmektedir (akut faz proteinleri veya **akut faz reaktanları**)
- Bu proteinlerden **C-reaktif protein** 4-6 saat, **α-1 antikimotripsin** düzeyleri 24-48 saat içerisinde belirgin olarak artarken, **α-1-asit glikoprotein** (orosomukoit), **haptoglobin**, **C4** ve **fibrinojen** düzeyleri 1 - 4 günde, **C3** ve **serüloplazmin** düzeyleri 4-5 günde yükselmektedir.
- Akut bir inflamasyonun **karakteristik elektroforez** bulguları, **α-2** bandında **artış, albüminde azalma** ve bazen **α-1 bandında artışın** eşlik ettiği bir tablodur.
- **Akut inflamasyonda düzeyleri azalan;**
  - ✓ **Prealbümin, albümin, transferin** ve **retinol bağlayıcı protein (RBP) negatif akut faz reaktanları** olarak adlandırılmaktadır.

7. Aşağıdakilerden hangisinin konjenital eksikliği amfizeme yol açabilir? (Nisan-2003)

A) Alfa-1 antitripsin
B) Haptoglobin
C) Alfa- fetoprotein
D) Alfa-2 makroglobülin
E) Beta-2 mikroglobülin

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, alfa-1 antitripsin eksikliğinin amfizeme yol açtığının bilinmesidir.

- **Alfa-1 antitripsin (α-1 proteinaz inhibitor);**
  - ✓ Bir **akut faz reaktanıdır** ve **antiproteinaz** aktivitesi bulunmaktadır.
  - ✓ Küçük moleküllü bir protein olan α-1 antitripsin **elastaz** ve **kollajenazı inhibe etmekte** ve **kimotripsin, kallikrein, renin, ürokinaz, plazmin** ve **trombini bağlamaktadır.**
  - ✓ **Eksikliğinde panasiner** tipte **amfizem** görülür.
  - ✓ **Hepatositlerin** endoplazmik retikulum sisternalarında **α-1 antitripsin** moleküllerinin anormal bir varyantı olan ZZ tipinde **α-1 antitripsin birikmesi ile** önce **hepatit** ve daha sonra **karaciğer sirozu** gelişebilmektedir.
  - ✓ Bilinen **en önemli antiproteazlardan** birisi olup 394 amino asit kalıntısından meydana gelmiştir.
  - ✓ α-1 proteinaz inhibitörün proteazlara karşı **etkili olabilmesi için** 358. amino asit olan **metiyonin kalıntısının sağlam olması** gerekir. Sigara dumanındaki **radikaller** bu kalıntıyı **oksitleyerek** α-1 proteinaz inhibitörün **aktivitesini** yaklaşık olarak 2000 defa **azaltırlar.** Böylece **denge nötrofil elastaz lehine bozulur** ve kronik akciğer hastalığının komponenti olan **amfizem gelişir.**

"Bazı plazma proteinleri ve fonksiyonları" başlıklı tabloya bakınız.

8. Wilson hastalığı ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan-2009)

A) Dokularda bakır birikimi olur.
B) Plazma serüloplazmin düzeyleri düşüktür.
C) Bakır bağlayan bir ATPaz da bozukluk vardır.
D) Bakırın safraya atılması güçleşir.
E) Karaciğerdeki bakır düzeyi normalin altındadır.

Doğru cevap: E

Soruda, Wilson hastalığına dair temel bilgilerin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Wilson Sirozu;**
  - ✓ Serum serüloplazmin düzeyi düşük, dokularda ve idrarla atılan bakır düzeyi ise yüksek bulunmuştur. Yüksek miktarda bulunan **bakır**, karaciğer, böbrek, beyin ve gözde (Kayser-Fleischer Halkası) **birikerek toksik** olmaktadır.
  - ✓ **D-penisilamin** gibi şelatlayıcı ajanlar kullanılmaktadır.
  - ✓ **ATP 7-B** olarak adlandırılan bir **gen defekti** var. Bu gen, bakırın safra yoluna atılımı ve serüloplazmine bakırın birleşmesi için gerekli olan bakır bağlayıcı P- tipi ATP'az adı verilen ve enerji gerektiren bir pompayı kodlar.
  - ✓ Wilson hastalığında karaciğerde bakır düzeyleri artmıştır.

9. Aşağıdakilerden hangisi bir antiproteinazdır? (Eylül-2004)

A) α−2 Makroglobülin
B) Kollajenaz
C) Jelatinaz
D) Plazminojen aktivatörü
E) Katepsin G

Doğru cevap: A

Soruda, alfa-2 makroglobülinin temel bir özelliği, yani panproteinaz inhibitor olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

- **Alfa-2 makroglobülin;**
  - ✓ En büyük plazma poteinlerinden biridir. Temel olarak bir **akut faz reaktanı** olarak **kabul edilmeyen** bu protein, bir **proteinaz inhibitördür.**
  - ✓ Plazmin, pepsin, tripsin, kimotripsin ve katepsin D gibi **proteinazlara geri dönüşümsüz** olarak **bağlanmaktadır.**
  - ✓ Ayrıca lenfokin, kompleman ve kemotaktik faktörler gibi küçük molekülleri hidrolize etmektedir.

Proteinler

"Bazı plazma proteinleri ve fonksiyonları" başlıklı tabloya bakınız.

10. Yapısında bakır içeren ve $Fe^{+2} \rightarrow Fe^{+3}$ dönüşümünü sağlayan plazma proteini aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1993, Nisan-1998)

A) Transferrin
B) Serüloplazmin
C) Apoferritin
D) Transkobalamin
E) Hemosiderin

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, serüloplazminin ferrooksidaz aktvitesinin bilinmesidir.

- **Serüloplazmin;**
  - ✓ Tek bir polipeptit zincirinden meydana gelen seruloplazmin yapısında 6-8 Cu^{+2} atomu bulundurmaktadır.
  - ✓ Bir glikoprotein olan molekülün yapısında % 10 kadar bulunan karbonhidratların başlıca örnekleri, sialik asit, galaktoz ve mannozdur.
  - ✓ **En geç tepkime veren akut faz reaktanıdır.**
  - ✓ **Karaciğerde sentezlenmekte** ve yine yapısındaki **sialik asitin uzaklaştırılması ile karaciğerde yıkılmaktadır.**
  - ✓ Ferro demiri (Fe^{+2}), ferri (Fe^{+3}) formuna okside ettiği için **ferro-oksidaz** olarak da bilinmektedir.
  - ✓ Plazmada **bakırın % 95'i serüloplazmin yapısında** olmasına rağmen, **bakır taşıyıcı** bir protein olarak **kabul edilmemektedir.**
  - ✓ Dialize olabilen bakır fraksiyonu (% 5), yani **serbest bakırın taşıyıcısı; albümindir.**

"Bazı plazma proteinleri ve fonksiyonları" başlıklı tabloya bakınız.

11. Enterositlerden dolaşıma verilmek üzere demiri +2'den +3'e oksitleyen protein aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2016 Orijinal)

A) Ferritin
B) Transferrin
C) Hefastin
D) Metallotionein
E) Aprotinin

Doğru cevap: C

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> I. Ferritin
> II. Hemosiderin
> III. Hefastin
> IV. Serüloplazmin
> V. Albümin
>
> **Aşağıdaki proteinlerden hangileri kandaki demiri +2'den +3'e çevirerek, transferrine bağlanmayı sağlar?** (Eylül-2016 BENZERİ)
>
> A) I, II ve III
> B) II, III ve IV
> C) III ve IV
> D) II ve III
> E) I ve IV
>
> ***Doğru cevap: C***

Demir metabolizmasında rol oynayan çeşitli proteinlerin görevlerinin sorgulandığı bir soru örneğidir. Sorunun amacı bağırsaklardan alınan +2 değerlikli demirin plazmada transferrine bağlanabilmesi için +3 değerlikli forma dönüşümünde rol oynayan iki önemli proteinin bilinmesidir.

- Demirin ince bağırsaklardan emilimi, kana salınması, depolanması ve kanda taşınması sıkı bir kontrol altındadır. Demir hemoglobin, miyoglobin ve sitokromlar gibi birçok hemoproteinlerin sentezi için önemlidir.
- Diyet ile alınan demirin emilimi proksimal duodenumda gerçekleşir. Diyet ile alınan demirin emilimi için +2 değerlikli forma dönüşmesi gerekir.
- Enterosit yüzeyinde bulunan **ferriredüktaz (duodenal sitokrom b)** ve diyetteki **vitamin C** tarafından Fe^{+3}, Fe^{+2}'ye indirgenir. Sonra +2 değerlikli demir atomu **divalan metal transporter 1 (DMT1)** sayesinde enterosit hücresi içerisine alınır.
- Enterosit içerisinde demir ya **ferritin** halinde depolanır ya da bazolateral membranda bulunan **ferroportin** adındaki bir protein aracılığıyla kana salınır. Bu protein **hefastin** adlı bakır içeren, yapıca seruloplazmine benzeyen bir başka proteinle ilişkilidir.
- **Hefastin ferrooksidaz aktiviteye sahip olup Fe^{+2}'yi Fe^{+3}'e, okside ederek transferin tarafından plazmada taşınan forma dönüştürür.**
- Son zamanlarda yeni keşfedilen **hepsidin** adında demir metabolizmasında oldukça önemli bir protein daha mevcuttur. Bu protein karaciğerde sentezlenir, DMT-1 ve ferroportin üzerine negatif yönde etki ederek demirin emilimini ve kana geçişini baskılar.
- Plazma demir düzeyleri yükseldiğinde hepsidin düzeyleri artarken, plazma demiri düştüğünde ise düzeyleri azalmaktadır. Hepsidin ayrıca bir akut faz reaktanıdır. İnflamasyonda düzeyleri artıp demirin emilimini ve kana salınmasını engellemektedir.
- **Metallotioneinler** çinko, bakır, kadmiyum, civa, kurşun gibi metalleri bağlayan, sisteinden zengin proteinler olup, ağır metallerin ve iz elementlerin homeostazı, detoksifikasyonu ve taşınmasında görev alır. Hücreleri metal toksisitesine karşı korur, serbest radikallerin oluşumunu engeller.
- **Aprotinin** proteinlerin yıkılmasını önleyen proteaz inhibitörüdür.

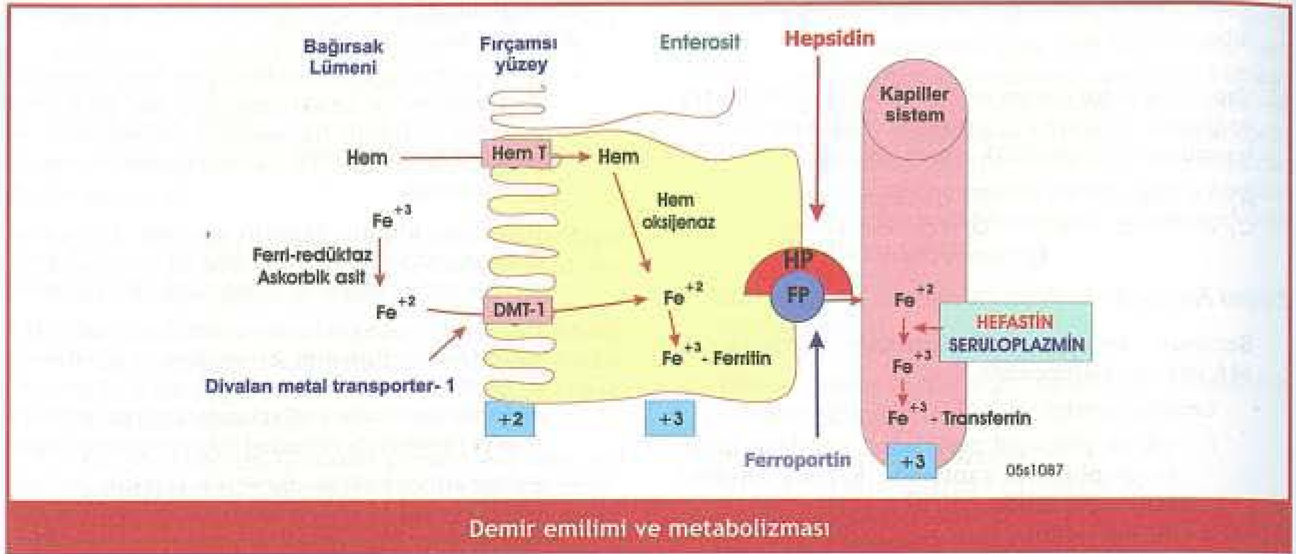
"Bazı plazma proteinleri ve fonksiyonları" başlıklı tablo ve *"Demir emilimi ve metabolizması"* başlıklı şekile bakınız.

12. Biyokimyasal bir parametrenin klinik kullanımda sensitif olabilmesi için aşağıdaki oranlardan hangisinin yüksek olması gerekir? (Eylül-2016 Orijinal)

A) Doğru Pozitiflik / (Doğru Pozitiflik + Yanlış Negatiflik)
B) Doğru Negatiflik / (Doğru Pozitiflik + Yanlış Negatiflik)
C) Doğru Pozitiflik / (Yanlış Pozitiflik + Yanlış Negatiflik)
D) Yanlış Pozitiflik / (Yanlış Pozitiflik + Yanlış Negatiflik)
E) Yanlış Pozitiflik / (Doğru Pozitiflik + Yanlış Negatiflik)

Doğru cevap: A

Proteinler



Demir emilimi ve metabolizması

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Bir laboratuvar testini çalışırken; Doğru Pozitiflik / (Doğru Pozitiflik + Yanlış Negatiflik) oranının yüksek olması neyin göstergesidir? (Eylül-2016 BENZERİ)

A) Yapılan testin duyarlılığının yüksek olduğu.
B) Yapılan testin özgüllüğünün yüksek olduğu.
C) Yapılan testin duyarlılığının düşük olduğu.
D) Yapılan testin özgüllüğünün yüksek olduğu.
E) Yapılan testin yanlış pozitifliğin düşük olduğu.

Doğru cevap: A

Bu zamana kadarki TUS tarihinde alışık olmadığımız bir klinik biyokimya sorusudur. Biyokimyasal testleri değerlendirmede kullanılan sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) kavramlarının bilinmesi istenmektedir.

- İdeal olarak sağlıklı toplum örneklerinin laboratuvar değerleri, hasta toplumun değerlerinden belirgin olarak farklı olmalıdır. Ancak gerçekte bu topluluklar arası laboratuvar değerleri belirgin olarak kesişir. Bir hastalığın saptanıp öngörülmesinde kullanılan biyokimyasal testin yeterliliğinin tanımlanmasında **duyarlılık (sensitif), özgüllük (spesifik)** ve **öngörüm (prediktif)** değerleri gibi parametreler yer alır.
- Tanısal **sensitivite (duyarlılık)** bir testin belirli bir hastalık veya durumu saptama yetisidir. Yani **test ile pozitif sonuç veren hasta bireylerin oranıdır**. Sensitivite basit oranlardan yararlanılarak hesaplanabilir. Bir yöntem ile bulundukları durumu doğru olarak sınıflandırılan hastalar **doğru pozitifler** olarak adlandırılırken, yöntem ile bulundukları durum saptanamayan veya yanlış olarak sınıflandırılan hastalar ise **yanlış negatifler** olarak adlandırılır. Buna göre bir testin sensitivitesi (duyarlılığı) şöyle hesaplanabilir:

Sensitivite (duyarlılık) (%)=Doğru Pozitiflik / (Doğru Pozitiflik + Yanlış Negatiflik)

- Tanısal spesifite (özgüllük) ise, bir testin belirli bir hastalık veya durumun var olmadığını doğru olarak saptama yetisidir. Yani belirli bir hastalığa sahip olmayıp o hastalığın saptanması için yapılan testten negatif sonuç alınan bireylerin oranı olarak tanımlanır. Bir yöntem ile bulundukları durumu doğru olarak sınıflandırılan sağlıklı bireyler **doğru negatifler** olarak adlandırılırken, yöntem ile bulundukları durum saptanamayan veya yanlış olarak sınıflandırılan sağlıklı bireyler ise **yanlış pozitif** olarak adlandırılır. Buna göre bir testin spesivitesi (özgüllük) şöyle hesaplanabilir:

Spesivite (özgüllük) (%)=Doğru Negatiflik / (Doğru Negatiflik + Yanlış Pozitiflik)

Akut Faz Reaktanları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Protein elektroforezinde beta gama köprüleşmesi hangi hastalığa özgüdür... Siroz
2. Protein elektroforezinde en hızlı hareket eden serum protein... Prealbümin
3. Alttaki elektroforez şekli hangi hastalığa özgüdür... Siroz
4. Hangisi plazmanın fonksiyonel enzimlerinden biridir... Lipoprotein lipaz
5. Renal tübüler fonksiyon göstergesi olan plazma protein... Beta-2 mikroglobülin
6. Aşağıdaki plazma proteinlerinden hangisi bir glikoprotein değildir... Albümin
7. Serbest bakırın taşıyıcısı olan plazma proteini hangisidir... Albümin
8. Bromkrezol yeşili veya bromkrezol moru ile spektrofotometrik olarak belirlenebilen plazma proteini hangisidir... Albümin
9. Aşağıdakilerden hangisi bir negatif akut faz reaktanı değildir... Prealbümin, albümin, retinol bağlayıcı protein ve transferrin negatif akut faz reaktanlarıdır. Bunun dışında yazacakları herhangi bir protein ce- vap olacaktır **(örneğin cevap olarak, serüloplazmini tercih edebilirler, en geç artan akut faz reaktanıdır)**

10. Aşağıdaki şekerlerden hangisi, plazmada bulunan birçok glikoproteinin yapısından ayrıldığında, proteinlerin yarı ömrü dolar ve karaciğere alınıp yıkılır... Sialik asit
11. Plazmada bulunan serbest Hem ve methem moleküllerini bağlayarak böbreklerden demir kaybını önleyen plazma proteini hangisidir... Hemopeksin
12. Hangi plazma proteini hemoliz takibinde daha değerlidir... Hemopeksin
13. Bir serüloplazmin analoğu olan ve ferro demiri ferri formuna çevirerek transferrine bağlanmasını sağlayan plazma protein ... Hefastin
14. Karaciğerde sentezlenen ve ferroportine etki ederek bağırsaklardan demir emilimini azaltan protein... Hepsidin
15. Bağırsak hücresine alınan + 2 değerlikli demiri portal sisteme atan pompa veya taşıyıcı... Ferroportin

GENEL ENZİMOLOJİ

1. **Aşağıdaki enzimlerden hangisi ekzopeptidazdır?** (Nisan-1988)

A) Lipaz
B) Kimotripsin
C) Pepsin
D) Elastaz
E) Karboksipeptidaz

Doğru cevap: E

Genel enzimoloji geçmiş yıllarda TUS'da çok yoğun sorulmamış olmakla birlikte 2017'li yıllara geldiğimizde soru sayısı artma eğilimi göstermektedir. Bu soruda, karboksipeptidazın diğer pankreas enzimlerinden farklı olarak endopeptidaz aktivite gösterdiğinin bilinmesi istenmektedir.

- **Karboksipeptidaz**, pankreastan prokarboksipeptidaz olarak salınır ve daha sonra tripsin tarafından aktive edilir. Zincirin serbest karboksil ucundaki amino asitleri ayırarak yıkımını sağlar.
- Diğer seçeneklerde verilen lipaz, kimotripsin, pepsin, elastaz endopeptidazlar ise, **N** veya **C terminal kalıntılara** bitişik peptit bağlarından ziyade, ara peptit bağlarını hidrolize ederler.
- **Endopeptidazlar;** tripsin, kimotripsin, pepsin, katepsin, kimozin (= rennin) ve elastaz
- **Ekzopeptidazlar:** karboksipeptidaz A, B ve C ile aminopeptidazdır.

2. **Aşağıdakilerden hangisi enzimler için <u>yanlıştır</u>?** (Nisan-1988)

A) Tepkimeden değişmeden çıkarlar
B) Denge sabitini değiştirmezler
C) Tepkimenin dengeye varış hızını arttırırlar
D) Protein yapısındadırlar
E) Tüm enzimler proenzim olarak sentezlenir ve proteazlarla aktif hale getirilir

Doğru cevap: E

Bu soruda, enzimlerin genel özelliklerinin bilinmesi istenmektedir.

- **Enzimlerin özellikleri:**
  - ✓ Enzimlerin katalitik gücü çok yüksektir.
  - ✓ Enzimler katalizledikleri reaksiyona özgüllerdir
  - ✓ Enzimler denge sabitini değiştirmezler.
  - ✓ Enzimler katalizledikleri tepkimelerin aktivasyon enerjisini düşürürler.
  - ✓ Enzimler protein yapısındadırlar
  - ✓ **Enzimlerin büyük bir kısmı aktif olarak sentezlenir.** Bir kısmı da inaktif proenzimler (örnek; zimojenler) olarak sentezlendikten sonra gittikleri bölgede aktif hale gelirler.

3. **X→ T→ U→ Y→ Z Bu metabolik yolda "X" ile gösterilen allosterik enzim genellikle aşağıdaki bileşiklerden hangisi ile inhibe edilir?** (Nisan-1989)

A) T B) U C) V D) Y E) Z

Doğru cevap: E

Bu sorunun amacı, enzimlerin genellikle negatif feedback ile inhibe olduğunun bilinmesidir.

- **Enzim aktivitesi**, ürün oluşum hızı ve hücrenin ihtiyacını karşılayacak şekilde aktive veya inhibe olur. **Genellikle negatif feedback sistemi ile** ve **son ürünle kontrol edilir.**

4. **Aşağıdakilerden hangisi bir metabolik yolun kontrol enziminin aktivitesini düzenlemede <u>en yavaş</u> mekanizmadır?** (Eylül-2007)

A) Substratı azaltmak
B) Ürün inhibisyonu
C) Enzimin sentezini hızlandırmak
D) Allosterik kontrol
E) Kovalent modifikasyon

Doğru cevap: C

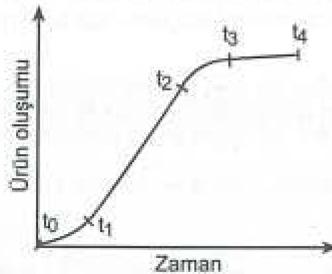
Bu soruda, düzenleyici enzimler üzerindeki kontrol mekanizmalarının bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Hız kısıtlayıcı enzimlerin aktivitesinin kontrolü;**
  1. **Substrat varlığı:** Hemen devreye girer reaksiyonu hızlandırır.
  2. **Ürün inhibisyon:** Hemen devreye girer ve negatif feedback ile reaksiyonu yavaşlatır.
  3. **Allosterik etkileşimler:** Hemen devreye girer. Örnek; mitokondride artan asetil-KoA pirüvat karboksilazın allosterik aktivatörü olup reaksiyonu hemen hızlandırır.
  4. **Enzimlerin kovalent modifikasyonla düzenlenmesi:** Hemen veya dakikalar içinde devreye girer. Örnek; hormon sensitif lipazın cAMP'ye bağımlı protein kinazlar tarafından fosforillenmesi bu enzimi hemen aktive eder.
  5. **Enzim sentezinin indüklenmesi: En yavaş devreye giren** (genellikle saatler alır) **mekanizmadır.** Çünkü enzimler protein yapısında moleküllerdir. Bunların sentezlenmesi için önce nükleusta DNA'ya bilgi ulaşacak,

oradan mRNA sentezlenecek, kalıba uygun şekilde ribozomlarda protein sentezlenecek. Daha sonra granüllü endoplazmik retikulumda protein katlanacak. Golgide glikozillendikten sonra kana karışıp hedef dokuya ulaşacak. Tüm bunlar zaman alacak bir süreçtir.

5. Bir serum enziminin zamana bağlı olarak oluşturduğu ürün aşağıdaki grafikte verilmiştir.

Bu enzimin aktivitesinin doğru tayini için hangi zaman aralıklarında oluşan ürün miktarı ölçülmelidir? (Nisan- 2010)



A) t0 – t3
B) t0 – t4
C) t1 – t2
D) t1 – t3
E) t3 – t4

Doğru cevap: C

Nisan 2010 TUS sınavının en gereksiz ve saçma sorusuydu. Enzim aktivitesinin en yüksek olduğu aralık sorgulanmaktadır.

- Bir **reaksiyonun hızı** (V) **birim zamanda ürüne çevrilen substrat molekülü** sayısıdır. Genelde **μmol ürün / dk** olarak ifade edilir.
- Enzim katalizli bir reaksiyon **maksimum hıza (Vmax)** ulaşana dek **substrat konsantrasyonu** ile **doğru orantılı** bir şekilde artar. Vmax'a erişince substrat eklenmesi ile hız arttırılamaz, çünkü enzimlerdeki bütün uygun bölgeler substrat ile doyurulmuştur.
- Sorulan şekilde, **t1- t2** zaman aralığı, birim zamanda oluşan ürün miktarının en stabil ve en lineer olan aralığıdır. Dolayısı ile bu enzimin aktivitesini ölçmek için **en uygun zaman aralığı, t1- t2** 'dir.

6. **Aşağıdaki enzimlerden hangisi, transferaz sınıfındandır?** (Nisan-2012)

A) Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz
B) Heksokinaz
C) Tripsin
D) Lipoprotein lipaz
E) Arjininosüksinaz

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, ATP'den bir fosforil grubunu alarak çeşitli moleküllere transfer eden kinaz enzim alt grubunun transferaz sınıfından olduğunun bilinmesidir.

- Günümüzde **uluslararası enzim sınıflandırılmasına** göre enzimler, **altı ana sınıfa ayrılmaktadır** (Tablo 1). Daha sonra bu altı sınıf enzim, **alt gruplara ayrılmaktadır** (Tablo 2).
- **Tablo 1** incelenecek olursa; **karbon, fosforil, glikozil, açil** ve **amino grubu taşıyan enzimlere transferaz** denir.
- **Tablo 2'ye** bakıldığında **ATP'den fosforil grubunu** diğer moleküllere **taşıyan kinaz** grubu enzimler, **transferazların bir alt grubudur.**
- Glikolizin ilk basamağı glukozun, ATP varlığında, **heksokinaz** veya **glukokinaz** tarafından **irreversibl** bir şekilde **fosforilasyonunu** içerir. Böylece **glukoz**, hücre dışına diffüze olamayan **glukoz-6-fosfat** şekline **dönüşmüş** olur. Dolayısı ile **heksokinaz** ve **glukokinaz** gibi **kinaz grubu** enzimler **transferaz sınıfındandır.**

Tablo 1. Enzimlerin sınıflandırılması

Enzim sınıfı	Katalizlediği tepkime türü
Oksidoredüktazlar	Elektron taşınması ve oksido-redüksiyon tepkimeleri, hidrojen iyonu taşınması
Transferazlar	Grup taşınması; karbon, fosforil, glikozil, açil ve amino grupları
Hidrolazlar	Su eklenerek kimyasal bağların koparılması
Liyazlar	Çifte bağlara katılma tepkimeleri, karbon ile karbon,azot veya oksijenin yaptığı bağların koparılması
İzomerazlar	Molekül içi transferler (rasemazlar, epimerazlar, intramoleküler oksidoredüktazlar ve transferazlar)
Ligazlar	ATP kullanılarak kimyasal bağların oluşması

Tablo 2. Önemli enzim alt grupları

Enzim sınıfı	Katalizlediği tepkime türü
Kinazlar	ATP'den fosforil grubunun diğer moleküllere taşınması, transferazlar
Mutazlar	Fosforil veya diğer grupların molekül içerisinde yer değiştirmeleri, izomerazlar
Fosforilazlar	Bir bağın fosfat eklenerek koparılması, transferazlar
Dekarboksilazlar	Karbondioksit açığa çıkarılması, liyazlar
Hidratazlar	Çifte bağa su katılması veya tersinin gerçekleştirilmesi, liyazlar
Sentetazlar	ATP bağımlı sentezler, ligazlar
Sentazlar	ATP bağımsız sentezler, transferazlar

7. S-adenozilhomosisteini homosisteine çeviren enzim, aşağıdaki enzim gruplarından hangisinde yer alır? (Nisan-2013)

A) Oksidoredüktazlar
B) Transferazlar
C) Ligazlar
D) Hidrolazlar
E) İzomerazlar

Doğru cevap: D

Bu soru Nisan-2013'de çıkan en zor sorulardan bir tanesiydi. Sorunun amacı, uluslararası enzim sınıflandırmasında yer alan başlıca enzim sınıflarının ve görevlerinin bilinmesidir.

- **S-adenozil metiyonin (S-AM);**
  - ✓ Aktif metil vericisidir.
  - ✓ **S-AM'in tersiyer metil grubu "aktifleştirilmiştir".** Bu metil grubu, başka alıcı moleküllere, genellikle oksijen veya azot, bazen de karbon atomlarına bağlanarak aktarılabilir.
  - ✓ S-AM 'den metil grubunun ayrılması sonucu oluşan S-adenozil homosistein, metiyonin analoğu olan basit bir tiyoeterdir. Reaksiyon sonucu açığa çıkan serbest enerji reaksiyonu geri dönüşsüz hale getirir.
  - ✓ Metil grubunun aktarımından sonra S-adenozil homosistein, homosistein ve adenozine hidroliz olur.
  - ✓ Bu reaksiyonda su kullanılarak, S-adenozil-homosistein → homosistein ve adenozine ayrılmaktadır.
  - ✓ Dolayısı ile bu reaksiyonu düzenleyen basamakta görev alan enzim hidrolaz sınıfındandır.

"Metiyonin metabolizması" başlıklı şekile bakınız.

8. Glikozaminoglikanların yıkımına katılan enzimler aşağıdaki enzim sınıflarından hangisine aittir? (Nisan-2014 Orijinal)

A) Hidrolaz
B) Ligaz
C) Liyaz
D) Oksidoredüktaz
E) İzomeraz

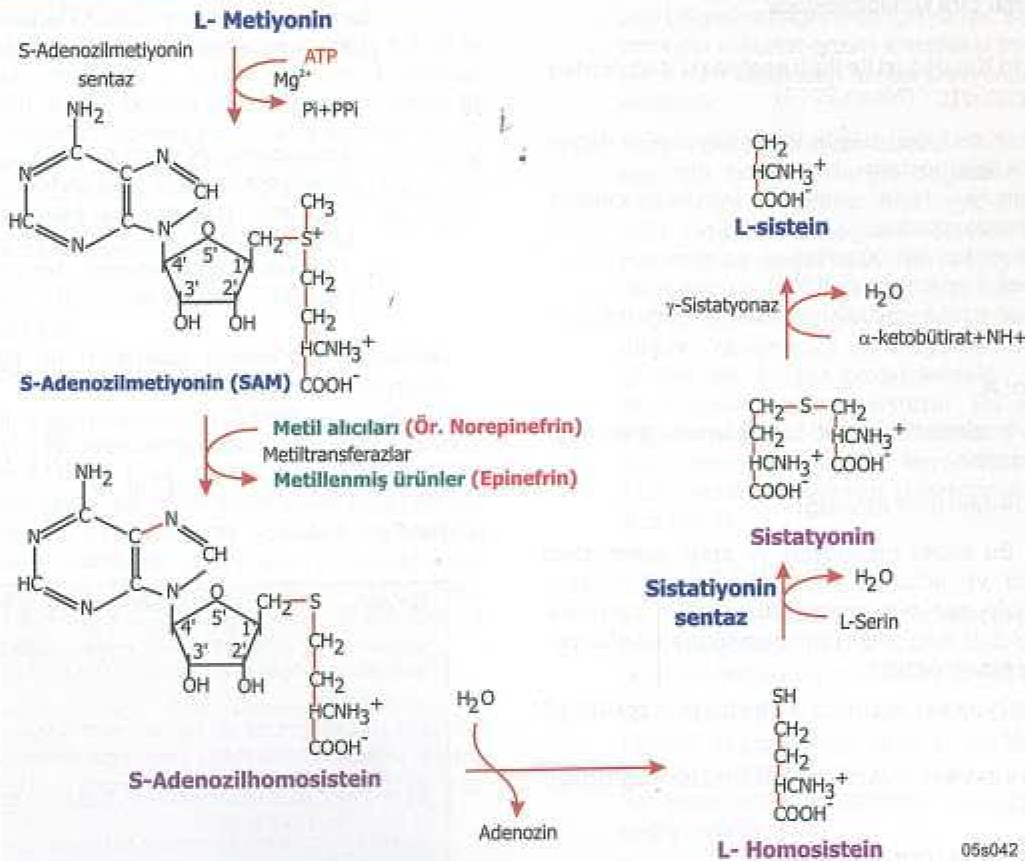
Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Sfingolipitlerin yıkımını sağlayan enzimler aşağıdaki enzim sınıflarından hangisine aittir? (Nisan-2014 BENZERİ)

A) Ligaz
B) Hidrolaz
C) Liyaz
D) Transferaz
E) Oksidoredüktaz

Doğru cevap: B



Metiyonin metabolizması

TUS'da daha önceki yıllarda glikozaminoglikanların hangileri olduğu ve özellikleri sorulmuştu. Bu soruda glikozaminoglikanları yıkan enzim grubunun asit hidrolazlar olduğunun bilinmesi amaçlanmıştır.

- Günümüzde **uluslararası enzim klasifikasyonuna** göre enzimler **altı ana gruba ayrılmakta**dırlar.
- **Glikozaminoglikanlar** (GAG) **lizozomlarda yıkılır.** Lizozomlar **pH 5'te en aktif** olan **hidrolitik enzimleri (asit hidrolazlar)** içerirler.
- Mukopolisakkaridozlar, klinik olarak progresif ilerleme gösteren ve **değişik dokularda GAG birikimi** ile karekterize, **iskelet** ve **hücre dışı matriks deformiteleriyle** sonuçlanan **kalıtımsal bir bozukluklardır.**
- Bu hastalık grubunda genel olarak **kaba yüz görünümü, eklem deformitesi** ve **zeka geriliği** mevcuttur.
- GAG'ların yıkımından sorumlu lizozomal hidrolazların eksikliğinde görülür. **Lizozomal veziküller** tam yıkılamamış polisakkaritlerle **şişerler. Tanı,** hastanın **lizozomal hidrolazlarının düzeyini** ölçmekle konur.
- Homozigot olan çocuklar doğumda normal görünümde olup daha sonra kötüleşirler. Ciddi vakalarda çocukluk döneminde ölüm görülür. **X' e bağımlı Hunter sendromu hariç** hepsi **otozomal resesiftir.** Şu anda **etkin bir tedavi yoktur**, ancak **prenatal tanı** konabilmektedir.

9. Enzimlerin Km değeri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan-2013)

A) Küçük Km değeri düşük ilgiyi, büyük Km değeri yüksek ilgiyi gösterir.
B) Maksimum hızın yarısını veren substrat konsantrasyonudur.
C) Enzim miktarı ile değişmez.
D) Kompetitif inhibisyonda artar.
E) Non-kompetitif inhibitörler enzimin Km değerini değiştirmez.

Doğru cevap: A

Soruda, enzimlerin genel özelliklerinin bilinmesi amaçlanmıştır.

Michaelis-Menten kinetiği

- Km = Bu sabite **bir enzime** ve onun **substratına özel**dir ve enzimin substrata ilgisini yansıtır. **Km**, bir enzimin **maksimum hızın yarısına** (Vmax / 2) **erişmesi için** gerekli olan **substrat konsantrasyonu**dur.
- **Km düşükse**, enzimin **substrata özgüllüğü fazla**dır.
- **Km yüksekse**, enzimin **substrata özgüllüğü düşük**tür.

Enzim İnhibisyonu

- **Yarışmalı (kompetitif) inhibisyon:**
  - ✓ İnhibitör ile substrat **enzimin aktif bölgesine bağlanmak için yarışır.**
  - ✓ Enzim miktarı değişmediği için **Vmax sabit** kalır. Ancak yarışmalı inhibitör **Km değerini yükseltir**, çünkü Vmax /2'ye ulaşmak için daha fazla substrat gerekir.
  - ✓ Örnek; **süksinat dehidrojenaz**, süksinatın fumarata oksidasyonunu katalizler. **Malonat** yapısal olarak substrata benzer ve enzimin aktif bölgesine bağlanmak için yarışır. Böylece reaktif olmayan malonat-enzim kompleksi meydana gelir. Bu durum süksinat konsantrasyonu arttırarak yenilebilir.
- **Yarışmasız (nonkompetitif) inhibisyon:**
  - ✓ İnhibitör ve substrat **enzimin farklı yerlerine bağlanır.**
  - ✓ Yarışmasız inhibitör ya serbest enzime veya enzim-substrat (ES) kompleksine bağlanır. Böylece reaksiyonun yürümesine engel olur. **Km değişmez**, çünkü yarışmasız inhibitörler enzimin substrata bağlanmasına engel olmazlar, ancak **Vmax düşer.**
  - ✓ Yarışmasız inhibisyona örnek vermek gerekir ise, kurşun proteinlerdeki - SH grupları ile kovalent bağlar oluşturur.

    Bu ağır metalin bağlanması geri dönüşümsüzdür.
  - ✓ Protoporfirine demir girişini katalizleyen **ferroşelataz enzimi** ve **ALA-dehidrataz kurşun zehirlenmesine duyarlı** enzimlerdir.

10.

I. Kooperativite gösterirler
II. Kinetik eğrileri sigmoidal olabilir.
III. Allosterik efektörler, substratın bağlandığı bölgeye bağlanırlar
IV. Efektörleri substratlarına tamamen benzer yapılıdır.

Allosterik enzimlerin özellikleri ile ilgili hangisi doğrudur? (Eylül-2013 Orijinal)

A) I, II
B) I, III
C) II, III
D) II, IV
E) III, IV

Doğru Cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Allosterik enzimler ve modülatörler ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğru değildir? (Eylül-2013 BENZERİ)

A) Allosterik enzimlerin kinetik eğrileri her zaman hiperbol şeklindedir.
B) Allosterik modülatörler, enzime nonkovalent ve reversibl olarak bağlanırlar.
C) Allosterik modülatörler, substratın bağlandığı bölgeden farklı bir bölgeye bağlanırlar.
D) Allosterik modülatörün kendisi efektör ise buna homotropik etki denir.
E) Kooperativite gösterirler.

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, genel enzimoloji ile ilgili bazı temel özelliklerin ve düzenleyici basamakta görev alan allosterik enzimlerin kontrol mekanizmalarının bilinmesidir.

- **Enzimlerin özellikleri:**

A. **Aktif bölgeler:** Enzim molekülünde aktif bölge bulunur. Aktif bölge substrata uygun olan üç boyutlu bir yüzey meydana getiren amino asit yan zincirleri içerir. Aktif bölge **substratı bağlar ve enzim-substrat** kompleksi meydana getirir.

B. **Katalitik etki:** Enzimler katalizlenen reaksiyonları spontan olarak meydana gelen reaksiyonlara göre **10^3 - 10^8 defa daha hızlı** gerçekleştirirler.

C. **Spesifiklik:** Enzimler bir veya birkaç reaksiyona spesifiktir, genelde tek tip kimyasal reaksiyonu katalizleyerek spesifik davranırlar.

D. **Enzim yapısı:**

HOLOENZİM		
APOENZİM	+	KOENZİM
Enzim		Koenzim (Nonprotein)
(Protein yapısında)		Metal iyonları (Fe^{+2},Zn^{+2})
		Vitamin türevleri (NAD, FAD, Koenzim A)

- Bütün kimyasal reaksiyonlarda reaktanlarla ürünleri ayıran ve **serbest aktivasyon enerjisi** denilen bir **enerji bariyeri** vardır.
- Serbest aktivasyon enerjisi ne kadar büyükse reaksiyonun hızı o kadar yavaştır. Enzimler **serbest enerji aktivitesini düşürerek** alternatif bir yol sağlarlar, böylece yukarıda da belirttiğimiz gibi **reaksiyonun hızı arttırırlar.** Bunu substratı geçiş durumunda stabilize ederek ürüne dönüşebilecek **ara ürün konsantrasyonunu** büyük miktarlarda **arttırarak sağlamaktadırlar.**

ENZİM REAKSİYON HIZINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

A) Substrat konsantrasyonu

- Bir **reaksiyonun hızı** (V) **birim zamanda ürüne çevrilen substrat molekülü** sayısıdır. Genelde **μmol ürün / dk** olarak ifade edilir. Enzim katalizli bir reaksiyon **maksimum hıza (Vmax)** ulaşana dek **substrat konsantrasyonu** ile **doğru orantılı** bir şekilde artar. Vmax'a erişince substrat eklenmesi ile hız arttırılamaz çünkü enzimlerdeki bütün uygun bölgeler substrat ile doyurulmuştur.

B) Isı

- Reaksiyonun hızı **ısı ile artar. Ancak enzimler protein yapısında** olduklarından **ısının daha fazla artması ile denatüre olurlar** ve hızı azalır.

C) pH

- Maksimum enerji aktivitesinin eriştiği pH, enzimlere göre değişir. Örneğin; pepsin pH 2 civarında, tripsin 6 civarında, alkalen fosfataz ise 8,6 - 10 civarında etkilidir.

- Enzimlerin üzerinde allosterik bölge denilen bölgeler bulunmaktadır. Bir madde enzimin bu bölgesine dokunarak enzimi aktive ediyorsa allosterik aktivatör, yavaşlatıyorsa allosterik inhibitör denir.

- **Michaelis-Menten kinetiği**
  - Km= Bu sabite bir enzime ve onun substratına özeldir ve enzimin substrata ilgisini yansıtır. **Km**, bir enzimin **maksimum hızın yarısına** (Vmax / 2) **erişmesi için** gerekli olan **substrat konsantrasyonudur**.
  - Km düşükse, enzimin substrata özgüllüğü fazladır.
  - Km yüksekse, enzimin substrata özgüllüğü düşüktür.
  - **Hız ile enzim arasındaki durum**: Bütün substrat konsantrasyonlarda reaksiyon hızı enzim miktarı ile **doğru orantılıdır**.Örneğin; enzim miktarı 1/2 azaltılırsa hızda aynı oranda azalır.

ENZİM İNHİBİSYONU

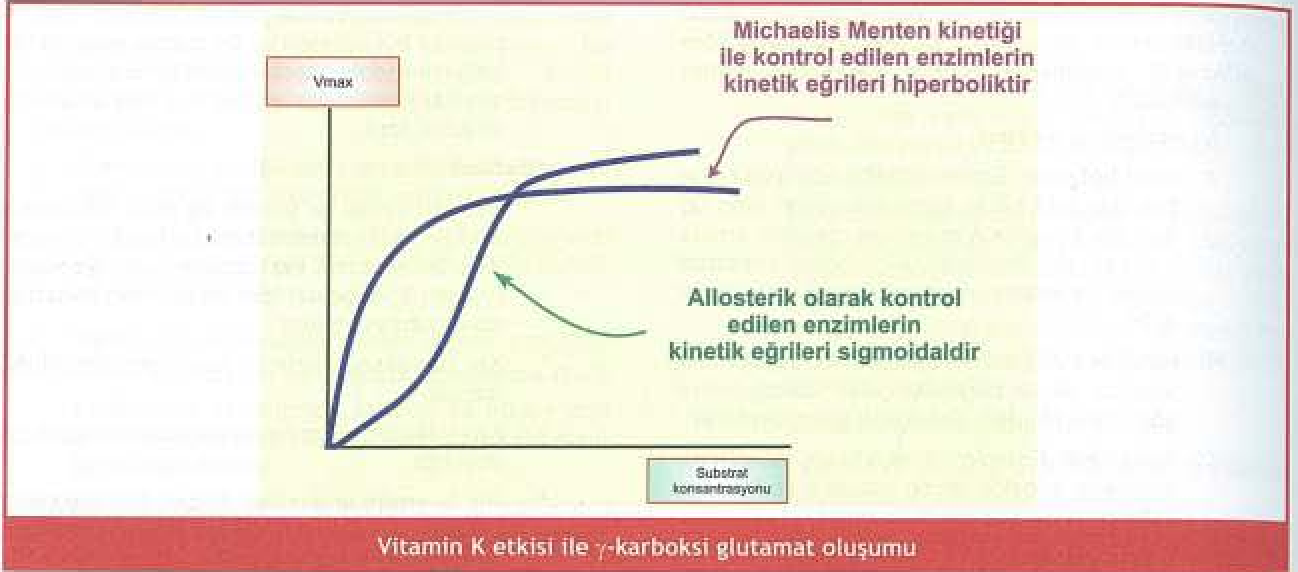
A) Yarışmalı inhibisyon: Bu durumda inhibitör ile substrat **enzimin aktif bölgesine bağlanmak için yarışır**. Enzim miktarı değişmediği için **Vmax sabit** kalır. Ancak yarışmalı inhibitör **Km değerini yükseltir**, çünkü Vmax / 2'ye ulaşmak için daha fazla substrat gerekir. Örneğin; **süksinat dehidrojenaz**, süksinatın fumarata oksidasyonunu katalizler. **Malonat** yapısal olarak substrata benzer ve enzimin aktif bölgesine bağlanmak için yarışır. Böylece reaktif olmayan malonat-enzim kompleksi meydana gelir. Bu durum süksinatın konsantrasyonunu arttırarak yenilebilir.

B) Yarışmasız inhibisyon: Burada inhibitör ve substrat **enzimin farklı yerlerine bağlanır**. Yarışmasız inhibitör ya serbest enzime veya enzim-substrat (ES) kompleksine bağlanır. Böylece reaksiyonun yürümesine engel olur. **Km değişmez**. Çünkü yarışmasız inhibitörler enzimin substrata bağlanmasına engel olmazlar, ancak **Vmax düşer**. Yarışmasız inhibisyona örnek vermek gerekir ise, kurşun proteinlerdeki - SH grupları ile kovalent bağlar oluşturur. Bu ağır metalin bağlanması geri dönüşümsüzdür. Protoporfirine demir girişini katalizleyen **ferroşelataz enzimi** ve **ALA-dehidrataz kurşun zehirlenmesine duyarlı** enzimlerdir.

ALLOSTERİK ENZİMLER

- Bu enzimler, **efektör (modülatör)** denilen ve **aktif bölge dışında**ki bir yere nonkovalent olarak reversibl **bağlanan moleküllerle regüle edilir**ler.
- Bir allosterik efektör, **enzimin substrata olan ilgisini değiştirebilir** veya enzimin **maksimum katalitik aktivitesini modifiye edebilir** ya da her ikisini birden değiştirebilir. Yani **Km** ve **Vmax' ı değiştirebilir**.
- Enzim aktivitesini inhibe eden efektörlere **negatif efektör**, arttıranlara **pozitif efektör** denir. **Allosterik enzimler,** çok sayıda alt ünite içerirler ve bir metabolik yolun başlangıç kısmındaki **irreversibl hız kısıtlayıcı basamağı katalizler.**

Proteinler



Vitamin K etkisi ile γ-karboksi glutamat oluşumu

- **Substratın kendisi efektör** ise, bu etkiye **homotropik** denir. Bir allosterik substrat genellikle **pozitif bir efektör**dür. Bu durumda enzim üzerinde bir bölgeye bir substrat molekülünün bağlanmış olması, diğer substrat moleküllerinin diğer bölgelere bağlanmasını kolaylaştırır. Yani bölgeler arasında **kooperativite** vardır.
- **Efektör substrat değil** de **başka** küçük **bir molekül** ise bu etkiye **heterotropik** denir. Heterotropik etkileşimler pozitif veya negatif yönde olabilir.
- **Allosterik enzimler sigmoidal kinetik** gösterir (Şekil)

"Vitamin K etkisi ile γ-karboksi glutamat oluşumu" başlıklı şekile bakınız.

11. Allosterik enzimlerle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Eylül-2016 Orijinal)

A) Eğrileri sigmoidaldir.
B) Michaelis-Menten enzim kinetiğine uyarlar.
C) Pozitif ya da negatif efektörleri vardır.
D) Metabolik yolakların kontrol basamağında görev alırlar.
E) Reaksiyonları tek yönlüdür.

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Allosterik enzimlerin düzenlediği reaksiyonlar çift yönlü olup geri dönüşlüdür.
II. Michaelis-Menten enzim kinetiğine uymazlar.
III. Enzimi aktive ya da inhibe eden efektörleri vardır.
IV. Metabolizmada kontrol basamaklarında görev alırlar.
V. Kinetik eğrileri hiperbol şeklindedir.

Allosterik enzimlerle ilgili aşağıda verilen bilgilerden hangileri doğrudur? (Eylül-2016 BENZERİ)

A) I, II ve III
B) II, III ve IV
C) I, III ve V
D) II, IV ve V
E) I, II ve V

Doğru cevap: B

Temel enzimoloji ile ilgili bir soru olup, allosterik enzimlerin özelliklerinin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Enzimler**, bir kimyasal reaksiyonun hızını artıran, katalizledikleri reaksiyon sırasında tüketilmeyen protein yapısında moleküllerdir. **Allosterik** özellik gösterir yada **Michaelis-Menten kinetiğine uyarlar.**
- **Allosterik enzim**ler, Michaelis-Menten kinetiğine **uymazlar.** Enzimlerin üzerinde allosetrik bölge denilen bölgeler bulunmaktadır. Allosterik enzimler, efektör (modülatör) denilen ve **aktif bölge dışında**ki bir yere nonkovalent olarak reversibl bağlanan moleküllerle regüle edilirler. Bir allosterik efektör, enzimin substrata olan ilgisini değiştirebilir veya enzimin maksimum katalitik aktivitesini modifiye edebilir ya da her ikisini birden değiştirebilir. Yani Km ve Vmax' ı değiştirebilir. Allosterik enzimler **sigmoidal** kinetik gösterir. Enzim aktivitesini inhibe eden efektörlere **negatif efektör**, arttıranlara **pozitif efektör** denir. **Allosterik enzimler,** çok sayıda alt ünite içerirler ve bir metabolik yolun başlangıç kısmındaki **irreversibl hız kısıtlayıcı basamağı katalizler**.
- Substratın kendisi efektör ise, bu etkiye **homotropik** denir. Bir allosterik substrat genellikle **pozitif bir efektör**dür. Bu durumda enzim üzerinde bir bölgeye bir substrat molekülünün bağlanmış olması, diğer substrat moleküllerinin diğer bölgelere bağlanmasını kolaylaştırır. Yani bölgeler arasında **kooperativite** vardır. **Efektör substrat değil** de **başka** küçük **bir molekül** ise bu etkiye **heterotropik** denir. Heterotropik etkileşimler pozitif veya negatif yönde olabilir.

Michaelis-Menten kinetiği:

- **Km**, bir enzimin **maksimum hızın yarısına** (Vmax / 2) **erişmesi için** gerekli olan **substrat konsantrasyonudur**. **Km,** bir enzim ve onun substratına özel olup, enzimin substrata ilgisini yansıtır. **Km denge sabitesi** enzim varlığında **değişmez. Km düşükse**, enzimin **substrata özgüllüğü fazla**dır.**Km yüksekse**, enzimin

Proteinler

substrata özgüllüğü düşüktür. Hız ile enzim miktarı arasındaki ilişki: Reaksiyon hızı enzim miktarı ile **doğru orantılıdır**. Ör. enzim miktarı 1/2 azaltılırsa hız da aynı oranda azalır.

- **Michaelis-Menten kinetiğine uyan enzimler genellikle bir metabolik yolun çift yönlü reaksiyonlarını katalizleyen enzimlerdir ve hiperbolik kinetik gösterirler.**

12. Enzimlerle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Eylül-2015 Orijinal)

A) Reaksiyonun aktivasyon enerjisini arttırırlar.
B) Bazı katalitik RNA'lar hariç hemen hepsi protein yapıdadır.
C) Holoenzim, protein olmayan yapı da içerir.
D) Enzimin protein kısmı apoenzim olarak adlandırılır.
E) Reaksiyonun denge sabitine etki etmezler.

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Enzimlerle ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır? (Eylül-2015 BENZERİ)

A) Bütün enzimler Km denge sabitesini değiştirir.
B) Enzimler büyük oranda protein yapıdadır.
C) Enzimin çalışması için gerekli olan protein dışı yapıya koenzim denir.
D) Enzimler reaksiyon hızını arttırır.
E) Enzimler serbest aktivasyon enerjisini düşürerek tepkime hızını arttırır.

Doğru cevap: A

Enzimlerin genel özelliklerinin sorgulandığı daha önce TUS'da benzerinin sorulduğu bir soru.

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız.

13. Aşağıdaki enzim - kofaktör eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır? (Nisan-2015 Orijinal)

A) Monooksijenaz - Koenzim A
B) Karboksilaz - Biyotin
C) Transaminaz - Piridoksal fosfat
D) Dehidrojenaz - NAD+
E) Transketolaz - Tiyamin pirofosfat

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Transaminaz - NAD⁺
II. Transketolaz - Tiyamin
III. Dekarboksilaz - Biyotin
IV. Dehidrojenaz - FAD⁺
V. Oksidatif dekarboksilasyon - Koenzim A

Yukarıda enzim koenzim eşlemesi verilmiştir. Hangisi veya hangileri doğrudur? (Nisan-2015 BENZERİ)

A) I, II
B) I, III
C) II, III
D) II, III, IV
E) II, IV, V

Doğru cevap: E

Enzim, kofaktör ilişkisi her zaman soru gelebilecek bir konudur.

- **Monooksijenazlar, kofaktör olarak koenzim A'yı kullanmazlar.** Monooksijenaz enzim kompleksleri koenzim olarak **moleküler oksijen** ve **NADPH'ı kullanırlar**.
- **Koenzim A;**
  - ✓ Açil gruplarını taşıyan bir tiyol grubu içerir.
  - ✓ Pantotenik asit, **açil gruplarının taşınmasını** sağlayan **koenzim A**'nın bir bileşenidir. Bu yapılara örnek olarak; **süksinil-KoA, yağ açil-KoA ve asetil-KoA**'dır.
  - ✓ Pantotenik asit, **yağ asit sentetazın açil taşıyıcı protein bölgesinin de** yapısal bileşenidir.
  - ✓ Pantotenik asit, hem **yağ asit sentezi hem yağ asitlerinin yıkımında** gerekli olan bir vitamindir.
  - ✓ Pantotenik asit ayrıca, **oksidatif dekarboksilasyon** reaksiyonlarında görev alan **beş vitaminden biri**dir.
- **Prolil hidroksilaz** enziminin yapısında pantotenik asit değil **(+2) formunda ferro demir** yer alır.
- **Tiyamin pirofosfat;**
  - ✓ **α-Keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonunda görevlidir;**
    - **Pirüvat dehidrojenaz**
    - **α-ketoglutarat dehidrojenaz**
    - **Dallı zincirli α-ketoasit dehidrojenaz**
  - ✓ **Transketolaz reaksiyonunda** koenzim olarak yol oynar.
- **Niasin veya nikotinik asit;**
  - ✓ Bir piridin türevidir.
  - ✓ Biyolojik olarak **aktif** olan **koenzim şekilleri, nikotinamit adenin dinükleotit (NAD⁺)** ve onun fosforile şekli olan **nikotinamit adenin dinükleotit fosfattır (NADP⁺)**.
  - ✓ Nikotinik asitin bir türevi olan ve karboksil grubu yerine amid grubu içeren nikotinamid de diyette bulunur.
  - ✓ NAD⁺ ve NADP⁺; oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında koenzim olarak iş görürler. Genellikle **NAD⁺** bağımlı dehidrojenazlar oksidatif yollardaki **oksido-redüksiyon** reaksiyonlarını katalizlerken, **NADP⁺** bağlı dehidrojenazlar **indirgeyici biyosentez** reaksiyonlarında rol oynarlar.
- **Biyotin;**
  - ✓ **Karboksilasyon** reaksiyonlarında bir koenzimdir.
  - ✓ Aktive edilmiş karbondioksitin taşıyıcısı olarak görev yapar.
  - ✓ **Biyotine-bağımlı enzimlerin lizin birimlerinin** ε-amino gruplarına kovalent olarak bağlanır. Bu maddeye **biyositin (biyotinil-lizin)** denir.

- ✓ **ATP bağımlı bir reaksiyon ile bikarbonatın biyositine** bağlanması ile reaktif bir ürün, yani **aktive edilmiş karbondioksitin taşıyıcısı olan karboksi-biyositin** meydana gelir.

- **Piridoksal fosfat;**
  - ✓ Özellikle amino asitlerle ilgili reaksiyonları katalizleyen çok sayıda enzimin koenzimi olarak görev yapar.
  - ✓ Özellikle hatırlanması gereken **başlıca reaksiyonlar;**
    - ALT ve AST gibi enzimlerin düzenlediği **transaminasyon**
    - DOPA'dan dopamin, glutamattan GABA ve histidinden histamin oluşumu gibi **dekarboksilasyon reaksiyonları.**
    - **ALA-sentaz, sistatiyonin sentaz, glikojen fosforilaz** (Kas fosforilazı total vücut B6 vitamininin % 70-80 kadarını içerir) gibi enzimlerinin düzenlediği reaksiyonlardır.
    - Monooksijenazlar, kofaktör olarak Koenzim A'yı kullanmazlar.

14.

I. NAD
II. Biotin
III. Tetrahidrofolat
IV. FAD

Yukarıdakilerden hangileri sitrik asit siklusunda koenzim olarak görev alır? (Eylül-2015 Orijinal)

A) I ve IV
B) I ve II
C) II ve III
D) I, II ve III
E) I, III ve IV

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> I. Nikotinamit adenin dinükleotit fosfat
> II. Piridoksal fosfat
> III. Tetrahidrobiyopiterin
> IV. Flavin mono nükleotit
>
> **Yukarıdakilerden hangileri oksidoredüktaz enzimlerinin koenzimidir?** (Eylül-2015 BENZERİ)
>
> A) I ve IV
> B) I ve II
> C) II ve III
> D) I, II ve III
> E) I, III ve IV
>
> ***Doğru cevap: A***

Sorunun amacı, oksidoredüktaz grubu enzimlerin başlıca koenzimlerinin NAD^+ ve FAD^+ olduğunun bilinmesidir.

- **Oksidoredüktazlar,** elektron taşınması ve oksido-redüksiyon tepkimeleri, hidrojen iyonu taşınması reaksiyonlarında görev almaktadır (dehidrojenaz, oksidaz, redüktaz vb).

- **Niasin veya nikotinik asit** bir piridin türevidir. Biyolojik olarak aktif olan koenzim şekilleri, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) ve onun fosforile şekli olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfattır ($NADP^+$). Nikotinik asitin bir türevi olan ve karboksil grubu yerine amit grubu içeren nikotinamit de diyette bulunur. NAD^+ ve $NADP^+$; oksidasyon- redüksiyon reaksiyonlarında koenzim olarak iş görürler. Genellikle **NAD^+ bağımlı dehidrojenazlar** oksidatif yollardaki **oksidoredüksiyon reaksiyonlarını** katalizlerken, **NADP bağlı dehidrojenazlar indirgeyici biyosentez** reaksiyonlarında rol oynarlar.

- **Riboflavinin** iki adet biyolojik aktif şekli vardır. Flavin mononükleotit (FMN) ve flavin adenin dinükleotit (FAD^+). FAD^+, ATP'den FMN^+'ye bir AMP biriminin transferiyle oluşur. FMN^+ ve FAD^+, her ikisi de geriye dönüşümlü olarak iki hidrojen atomu alır ve böylece $FMNH_2$ ve $FADH_2$ oluşur. **FMN^+ ve FAD^+, bir substratın oksidasyon veya redüksiyonunu sağlayan flavoenzimlere sıkıca bağlanır.**

- **Biyotin, karboksilasyon reaksiyonlarında bir koenzimdir.** Aktive edilmiş karbondioksitin taşıyıcısı olarak görev yapar.

- **Tetrahidrofolat, serin,** glisin ve histidin gibi **vericilerden tek karbon parçalarını alır,** amino asitlerin, pürinlerin ve timidin (DNA'nın pirimidin bazı) sentezindeki ara metabolitlere taşır. **Folik asitin kullanıldığı başlıca reaksiyonlar: Glisin-serin dönüşümü, histidin** katabolizması sırasında **FIGLU'nun → glutamata** dönüşümü, dUMP'nin → dTMP'ye çevriminde yer alan **timidilat sentaz** reaksiyonu, **homosisteinden → metiyonin sentezi** ve **pürin sentezi** olarak özetlenebilir.

- **Pantotenik asit** ise **koenzim A'nın yapısal bileşenidir.** Bu vitamin ayrıca **yağ asit sentetaz** enzim kompleksinde **açil gruplarının taşınmasında** görev alır.

KLİNİK ENZİMOLOJİ

1. Asit baz metabolizmasını düzenleyen enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1992)

A) Pirüvat karboksilaz
B) Karbonik anhidraz
C) Asit fosfataz
D) Alkalen fosfataz
E) Laktat dehidrojenaz

Doğru cevap: B

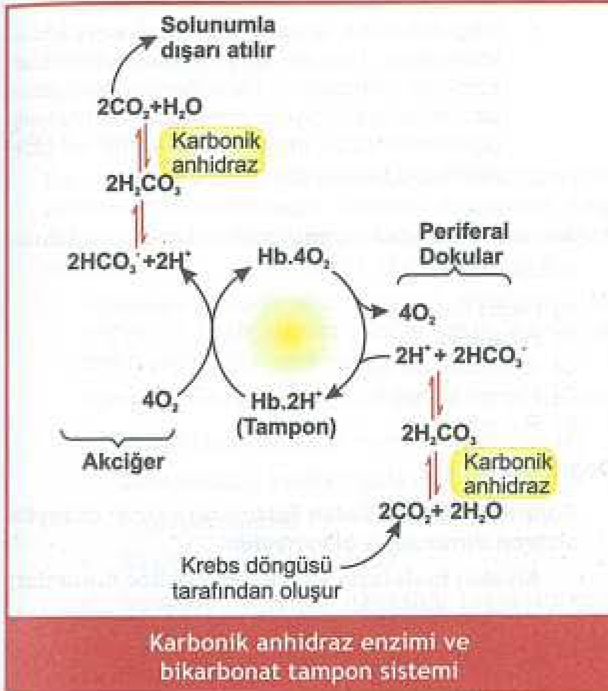
Klinik enzimoloji biyokimyada sık olarak sorulan bir soru başlığı olup, bu soruda asit-baz metabolizmasında görevli olan ve her tıp öğrencisinin mutlaka bilmesi gereken karbonik anhidraz enzimi sorgulanmaktadır.

- **Karbonik anhidraz**, periferik dokularda yüksek konsantrasyonda bulunan karbondioksiti, karbonik asit çevirirken, akciğer ve böbreklerde **$H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$** tepkimesini sağlayarak ortamın asit baz dengesini sağlar.

Proteinler

$H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$'e dönüşerek bikarbonatın oluşumu sağlanır. Bu da vücudun en önemli tampon sistemidir.

- **Pirüvat karboksilaz**, **pirüvattan okzaloasetat** oluşturan enzimdir. **Mitokondriyal** bir enzim olup, koenzimi **biyotindir.**
- **Laktat dehidrojenaz**, **sitoplazmik** bir enzimdir. Geri dönüşümlü olarak **pirüvatın laktata** dönüşümünü katalize eder.



Karbonik anhidraz enzimi ve bikarbonat tampon sistemi

2. **Aşağıdaki enzimlerden hangisinin serum düzeyinin artması prostat kanseri teşhisinde önem taşır?** (Eylül-1988, Eylül-1990)

A) Asit fosfataz
B) 5'-Nükleotidaz
C) Alkalen fosfataz
D) Kreatin kinaz
E) Glutamat dehidrojenaz

Doğru cevap: A

Asit fosfataz enziminin prostat kanserindeki kullanımı TUS'da üç defa sorulmuştur.

- **Prostat kanserinde** belirleyici olarak da kullanılan enzim **"asit fosfatazdır"**. Özellikle metastaz yapmış prostat kanserlerinde serum düzeyleri artar. **Asit fosfataz,** prostat bezi, eritrositler, trombositler, retikülo endotelyal hücreler, karaciğer, dalak ve böbrekte yüksek konstrasyonlarda bulunur. Prostat karsinomunun varlığında asit fosfatazın **prostatik fraksiyonu** artar. Bu artış özellikle kanser bezin ötesine yayılmış veya metastaz olmuşsa daha da yüksektir. Total asit fosfataz Gaucher hastalığı, kemik ile ilgili malign tümörler, renal ve karaciğer hastalıklarında da artar.
- **Alkalen fosfataz**, büyüme çağında ve hamileliğin 3. trimesterinde fizyolojik olarak artar. Ayrıca kemik hastalıklarında ve obstrüktif safra yolu hastalıklarında yükselir.
- **5'-Nükleotidaz**, **çocuklarda kemik büyümesinin** hızlı olduğu dönemde, **kolestaz tanısında alkalen fosfataza göre** daha değerlidir.
- **Kreatin kinaz**, kalp ve kas hastalıklarında artar.
- **Glutamat dehidrojenaz**, **mitokondrinin belirteç enzimidir.** Başlıca karaciğerde bulunur. Dolayısı ile çeşitlikaraciğer hastalıklarında yükselir. Glutamattan **serbest amonyak** oluşumunu katalizler. Hem **NAD⁺**, hem de **NADP⁺**'yi kullanabilen bir enzimdir.

3. **Aşağıdakilerden hangisi, prostat karsinomu tanı ve izleminde kullanılan spesifik bir enzimdir?** (Nisan-2013)

A) Alkalen fosfataz
B) Alkol dehidrojenaz
C) Kolinesteraz
D) Laktat dehidrojenaz
E) Tartarat ile inhibe olan asit fosfataz

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, tümör belirteçlerinden biri olan asit fosfatazın başlıca kullanım alanının bilinmesidir.

- **Asit fosfataz;**
  - ✓ Eritrosit dışında tüm hücrelerin organeli olan lizozomlarda yer alır.
  - ✓ Karaciğer, dalak, süt, eritrositler, trombositler, kemik iliği ve prostat bezinde yüksek konsantrasyondadır.
  - ✓ En zengin kaynak olan prostat bezi, sağlıklı erkeklerde serum asit fosfataz konsantrasyonunun küçük bir kısmını sağlar.
  - ✓ **Prostat kanseri** olgularının **%90'ında prostatik asit fosfataz** düzeyleri **artmaktadır.**
  - ✓ **Prostat kaynaklı** asit fosfataz **tartarat ile inhibe olur**ken, **prostat dışı dokularda** bulunan **asit fosfataz tartarata dirençli**dir.
- **Alkalen fosfataz;**
  - ✓ Özellikle hücre membranında yer almakta ve yüksek miktarlarda bağırsak epitelinde, böbrek tübüllerinde, kemikte (osteoblastlar), karaciğer ve plasentada bulunmaktadır.
  - ✓ **Yükseldiği başlıca durumlar; çocuklarda** (kemiğin normal büyümesinde), **osteoblastik kemik hastalığı**, hiperparatiroidi, raşitizm ve osteomalazi, osteosarkom, **paget hastalığı**, intra veya ekstrahepatik **kolestaz. Hamilelikte** özellikle **3. trimester**de **plasental izoenzimi** nedeniyle **fizyolojik olarak artar**.
- **Kolinesteraz;**
  - ✓ Hidrolaz enzimidir.
  - ✓ **Gerçek kolinesteraz**, eritrosit, akciğer, dalak ve santral sinir sisteminde gri maddede bulunur ve sadece asetilkolini hidrolize eder.
  - ✓ **Psödokolinesteraz** ise karaciğer, pankreas, kalp, beyin beyaz materyalinde bulunur ve tüm kolinli bileşikleri hidrolize eder.

Proteinler

Tümör belirteçleri	
Tümör belirteci olan enzimler	
Alkol dehidrojenaz	Karaciğer
Aldolaz	Karaciğer
Alkalen fosfataz	Kemik, karaciğer, lösemi, sarkom
Alkalen fosfataz, plasental	Over, akciğer, trofoblastik, gastrointestinal, seminom, hodgkin hastalığı
Amilaz	Pankreas
Kreatin kinaz-BB	Prostat, akciğer (küçük hücreli), meme, kolon, over
GGT	Karaciğer
LDH	Karaciğer, lenfoma, lösemi
Lösin aminopeptidaz	Pankreas, karaciğer
Nöron spesifik enolaz	Akciğer (küçük hücreli), nöroblastom, karsinoid, melanom
5'-nükleotidaz	Karaciğer
PSA	Prostat
Prostatik asit fosfataz	Prostat
Terminal deoksitransferaz (TdT)	Lösemi
Timidin kinaz	Lösemi, lenfoma, akciğer (küçük hücreli)
Tümör belirteci olan hormonlar	
ACTH	Cushing sendromu, akciğer (küçük hücreli)
ADH	Akciğer (küçük hücreli), adrenal korteks
Bombesin	Akciğer (küçük hücreli)
Kalsitonin	Medüller tiroid
Gastrin	Glukagonoma
GH	Pitüiter adenom, renal, akciğer
Koryonik gonadotropin	Embriyonel, koryokarsinom, testiküler (nonseminomatöz)
HPL	Trofoblastik, gonad, akciğer
Nörofizinler	Akciğer (küçük hücreli)
PTH	Karaciğer, böbrek, meme, akciğer
Prolaktin	Pitüiter adenom, böbrek, akciğer
VIP	Pankreas, bronkojenik, feokromasitoma, nöroblastom
Tümör belirteci olarak onkofetal antijenler	
AFP	Hepatosellüler, germ hücreli (nonseminomatöz)
CEA	Kolorektal, gastrointestinal, pankreas, akciğer, meme
Karbonhidrat belirteçler	
CA15-3	Meme, over
CA27-29	Meme
CA19-9	Pankreatik, gastrointestinal, hepatik
CA 72-4	Over, meme, gastrointestinal, kolon
CA19-5	GİS, pankreas, over
CA50	Pankreas, GİS, over
CA125	Over, endometriyum

- ✓ Organofosfat zehirlenmelerinde ve süksinil kolin apnesinde düzeyinin düşük olması tanı koydurucudur.
- ✓ En yaygın kullanımı süksinil kolini hidrolize edemeyen anormal enzim varlığını saptamaktır.

- **Laktat dehidrojenaz (LDH);**
  - ✓ Bir hidrojen aktarıcı (oksido-redüktaz) enzim olup sadece sitoplazmada bulunan LDH aktivitesi bütün vücut hücrelerinde saptanmıştır.
  - ✓ Megaloblastik anemi, miyokart enfarktüsü sonrasında, hepatik konjesyonla birlikte olan kardiyak yetmezlikte, karaciğer hastalıklarında, tübüler nekroz ve piyelonefrit gibi böbrek hastalığı olgularının 1/3'de, malign hastalıklarda vb LDH aktivitesinde artış gözlenmektedir.

4. Alkalen fosfataz aşağıdakilerden hangisinde <u>yükselmez</u>? (Eylül-1989)

A) Paget hastalığı
B) Hipotiroidi
C) Kolestatik sarılık
D) Prostat kanseri
E) Raşitizm

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, alkalen fosfatazın serum düzeyini arttıran durumların bilinmesidir.

- **Alkalen fosfatazın yükseldiği başlıca durumlar;**
  - ✓ **Çocuklarda** (kemiğin normal büyümesinde)
  - ✓ **Osteoblastik kemik hastalığı**
  - ✓ **Hiperparatiroidi**
  - ✓ **Raşitizm** ve **osteomalazi**
  - ✓ **Neoplastik kemik hastalığı** (osteosarkom, metastatik neoplazm)
  - ✓ **Paget hastalığı**
  - ✓ İntra veya ekstrahepatik **kolestaz**
  - ✓ **Hamilelikte** özellikle **3. trimesterde** plasental izoenzimi nedeniyle fizyolojik olarak artar.
- **Alkalen fosfatazın azaldığı durumlara ise**: Hipotiroidi, hipoparatiroidi, büyüme hormonu eksikliği, skorbüt, derin anemi, pernisiöz anemi ve besinsel çinko eksikliği, kretenizm örnek olarak verilebilir.

5. Akut karaciğer hasarında artan enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1990)

A) Asit fosfataz
B) Aldolaz
C) Amilaz
D) Lipaz
E) İzositrat dehidrojenaz

Doğru cevap: E

Soruda, enzimlerin köken aldıkları dokunun bilinmesi amaçlanmıştır.

- Aktivatör olarak Mn^{+2}'e ihtiyaç duyan **izositrat dehidrojenaz, parankimal karaciğer hastalığının duyarlı bir göstergesi** olarak kabul edilmektedir.

Proteinler

- **Aldolaz**, primer olarak iskelet kası hastalıklarında artarken, **amilaz** ve **lipaz** pankreas, **asit fosfataz** ise prostat hastalıklarında ve kemik yıkımı ile giden hastalıklarda yükselir.

6. Aşağıdakilerden hangisinin serum düzeyinin ölçülmesi, miyokart enfarktüsü tanısında kullanılmaz? (Nisan-1990, Eylül-1996)

A) Laktat dehidrojenaz
B) Alkalen fosfataz
C) Aspartat aminotransferaz
D) Kreatin fosfokinaz
E) Miyoglobin

Doğru cevap: B

Soruda, kalp krizinde serum düzeyi artan enzimlerin bilinmesi istenmektedir. Alkalen fosfatazın kalp dokusuna ait herhangi bir patolojide tanısal değeri yoktur.

- Aşağıdaki tabloda akut miyokart enfarktüsü (Mİ) geçiren bir kişide zamana göre enzimler ve kardiyak belirteçlerin artışı verilmiştir.
- **Alkalen fosfatazın yükseldiği başlıca durumlar;**
  - ✓ **Çocuklarda** (kemiğin normal büyümesinde)
  - ✓ **Osteoblastik kemik hastalığı**
  - ✓ **Hiperparatiroidi**
  - ✓ **Raşitizm** ve **osteomalazi**
  - ✓ **Neoplastik kemik hastalığı** (osteosarkom, metastatik neoplazm)
  - ✓ **Paget hastalığı**
  - ✓ İntra veya ekstrahepatik **kolestaz**
  - ✓ **Hamilelikte** özellikle **3. trimesterde** plasental izoenzimi nedeniyle fizyolojik olarak artar.
- Mİ geçiren bir kişide ilk yükselen, **miyoglobindir**. Ancak tek başına tanı koymada yeterli olmayıp, çünkü kardiyak spesifikliği düşüktür.
- **Kreatin fosfokinaz** (CPK), özellikle de CK-MB izoenzimi miyokart enfarktüsünden sonra kısa zamanda yükselir.
- **Laktat dehidrojenaz**, özellikle de **LDH-1** izoenzimi **Mİ'den sonra en geç yükselen** enzimdir.
- **Aspartat aminotransferaz (AST)**, Mİ'de yükselir, ancak kardiyak spesifikliği düşüktür.

"Akut Mİ geçiren hastalarda zamana karşı kardiyak belirteç ilişkileri" başlıklı tabloya bakınız.

7. Akut miyokart enfarktüsünde aşağıdakilerden hangisi 3-4 saat içinde spesifik olarak yükselir? (Eylül-1993)

A) CK- MB
B) AST
C) LDH
D) Alkalen fosfataz
E) ALT

Doğru cevap: A

Soruda, kalp krizinde serum düzeyi artan enzimlerin artış sürelerinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Akut miyokart enfarktüsü (AMİ)** geçiren hastalarda ilk olarak **CK** enzim düzeylerinde değişiklik görülmektedir. CK'ın üç farklı izoenzimi bulunmaktadır. CK-BB beyine, CK-MB kalbe ve CK-MM iskelet ve kalp kaslarına (CK-MM3) özgüdür.
- **CK-MB** sadece kalp kasına özgü olduğu ve 3-4 saat içinde arttığı için tanıda çok yararlıdır. Total CK 'nın % 6 kadarını oluşturan CK-MB, AMİ'den sonra %10-30 düzeylerine çıkmaktadır. Total CK ve CK-MB düzeyleri enfarktüs alanı ile doğru orantılıdır.
- **Aspartat aminotransferaz (AST)** artışı AMİ için spesifik değildir.
- **Laktat dehidrojenaz (LDH)**, **AMİ** geçiren hastalarda 24 saat içinde artış yapmaktadır. LDH uzun dönem takipte önemlidir.
- **Alkalen fosfataz (ALP)** ve **alanin aminotransferaz (ALT)**, **AMİ** geçiren hastalarda tanı veya takip amacıyla kullanılmaz.

8. Kalpte bol bulunduğu halde miyokart enfarktüsünde yükselmeyen enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan- 1993)

A) Kreatin fosfokinaz
B) LDH
C) İzositrat dehidrojenaz
D) CK-MB
E) AST

Doğru cevap: C

Soruda, kalp krizinde serum düzeyi artan enzimlerin bilinmesi istenmektedir.

- Miyokart enfarktüsünün gerek akut, gerekse kronik safhalarında **kreatin fosfokinaz** (CPK), **CK-MB**, **LDH** ve **AST** gibi enzimlerde belirgin artışlar olmaktadır.
- **Kalp kaynaklı izositrat dehidrojenaz,** miyokart enfarktüsü (Mİ) sırasında kalp kasından salınsa bile "ilk geçiş etkisiyle" karaciğerde tamamen yıkıldığı için **Mİ'de yükselmez.**

9. Aşağıdakilerden hangisinin serum düzeylerinin yükselmesi kalp kası zedelenmesini göstergesi olarak kullanılmaz? (Eylül-2002)

A) Troponin
B) Kreatin kinaz-2
C) Laktat dehidrogenaz-1
D) Miyoglobin
E) Alanin aminotransferaz

Doğru cevap: E

Soruda, kalp krizinde serum düzeyi artan enzimlerin bilinmesi istenmektedir.

- Daha önceki sorularda da açıklandığı üzere **miyoglobin, LDH-1, troponin** ve **kreatin kinaz-2** (= CK- MB) miyokart enfarktüsü tanısında kullanılır.
- **Alanin aminotransferaz (ALT), karaciğere spesifik olan bir transaminaz** enzimi olup viral hepatitlerde belirgin şekilde artmaktadır. **Bu enzimin miyokart enfarktüsü tanısında rolü yoktur.**

Akut Mİ geçiren hastalarda zamana karşı kardiyak belirteç ilişkileri			
	Artışı	Maksimum seviye	Normale dönüş
CK	6-8 saat	18-24 saat	2 -3 gün
CK-MB	3-4 saat	10-18 saat	1,5-2 gün
SGOT	8-10 saat	24-48 saat	3-7 gün
LDH	24 saat	48-72 saat	6-10 gün
LDH 1 (HBD)	24 saat	72-144 saat	10-12 gün
Miyoglobin	2-3 saat	6-8 saat	12 -24 saat
Troponin I	4-6 saat	20-24 saat	4 -14 gün
Troponin T	3-4 saat	20-24 saat	4-14 gün

10. Akut miyokart enfarktüsünde 12-48 saat içinde serumda en üst düzeylere ulaşan ve 5-14 gün içinde normale dönen laboratuvar testi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2006)

A) Alkalen fosfataz
B) Kreatin kinaz
C) Laktat dehidrojenaz
D) Miyoglobin
E) Troponin

Doğru cevap: E

Verileri net olmayan karışık bir soru olup, soruda, kalp krizinde serum düzeyi artan enzimlerin artış sürelerinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Tietz,** Texbook of Clinical Chemistry, 3th edition, Sf. 1185 Tablo 34.2 **göre Troponinler, ortalama 24 saatte pik yapıp 4 – 14 günde normale dönüyor.**
- **Ancak bazı kaynaklarda (Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods** 21. baskıda) **LDH da 48 saatte pik yapıp ortalama 10 günde normale döndüğü için C seçeneğinde LDH olması kafa karıştırıyor.**

"Akut Mİ geçiren hastalarda zamana karşı kardiyak belirteç ilişkileri" başlıklı tabloya bakınız.

11. Alkolizme bağlı karaciğer hasarını <u>en iyi</u> gösteren enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1990, Nisan-1995)

A) Laktat dehidrojenaz (LDH)
B) Gama-glutamil transferaz (GGT)
C) Alanin transaminaz (ALT)
D) Aspartat transaminaz (AST)
E) Lösin aminopeptidaz

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, GGT'nin alkolik hepatitteki tanısal değerinin bilinmesidir.

- **GGT**, mikrozomal bir enzimdir. Bu nedenle hepatik mikrozomal indüksiyon durumlarında artar (Alkol). **Alkolik hepatitte ilk yükselen γ GT'dir. Bazı ilaçlarda da indüklenebilir** (fenobarbital, antidepresanlar, antikonvülzanlar ve kontraseptifler).
- ALT, AST, LDH ve lösin aminopeptidaz enzimlerinin aşırı artışının alkolik hepatit açısından tanısal değeri yoktur.

12. γ-Glutamil transferaz enzimi ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Eylül-2005)

A) Hepatositler ve renal tübül hücrelerinde bulunur
B) Plazma zarında bulunan bir enzimdir
C) Amino asit taşınmasında görev alır
D) Diagnostik değeri vardır
E) Substrat olarak glutamat ve GS-SG kullanılır.

Doğru cevap: E

Soruda, gama-glutamil döngüsü ile ilgili temel bazı bilgilerin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Gama - glutamil-transferaz veya transpeptidaz (GGT);**
  - ✓ Hepatositler ve renal tübül hücrelerinde bol miktarda bulunan bu enzim sitozolik olmasına rağmen plazma zarında da yerleşmiştir.
  - ✓ Obstruktif sarılıkları ve kolesistiti göstermede ALP, 5'-nükleotidaz, lösin aminopeptidaz ve transaminazlardan çok daha değerlidir. GGT tüm bu enzim markırlardan erken yükselir ve uzun süreler yüksek kalır.
  - ✓ Mikrozomal bir enzimdir. Bu nedenle hepatik mikrozomal indüksiyon durumlarında artar (Alkol). **Alkolik hepatitde ilk yükselen γ GT'dir.** Bazı **ilaçlarda** da **indüklenebilir** (fenobarbital, antidepresanlar, antikonvülzanlar ve kontraseptifler).
  - ✓ **Gama-glutamil döngüsünde, okside glutatyon (GS-SG) değil, redükte glutatyon (GSH) varlığında, amino asitlerin plazma** membranından taşınmasında rol alır.

13. Serumda alkalen fosfataz düzeyinin artışına aşağıdaki enzimlerden hangisinin düzeyinin artışının eşlik etmesi, safra stazını düşündürür? (Eylül-2006)

A) Gama-glutamiltransferaz
B) Alanin aminotransferaz
C) Aspartat aminotransferaz
D) Kreatin fosfokinaz
E) Laktat dehidrojenaz

Doğru cevap: A

Proteinler

Soruda, kolestazda artış gösteren enzimlerin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **GGT enzimi, obstruktif sarılıkları ve kolesistiti göstermede** ALP, 5'-nükleotidaz, lösin aminopeptidaz ve transaminazlardan **çok daha değerlidir.** GGT tüm bu enzim markırlardan erken yükselir ve uzun süreler yüksek kalır. Eğer bir kişide alkalen fosfataz yükselmeden GGT artıyorsa, bu durum daha çok alkol alımına işaret edebilir. Çünkü GGT, mikrozomal bir enzimdir. Bu nedenle alkol alımından çabuk etkilenir. **Alkolik hepatitde ilk yükselen γGT'dir.**
- Alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, kreatin fosfokinaz ve laktat dehidrojenaz enzimlerinin kolestaz tanısında kullanımı bulunmamaktadır.

14. γ-glutamil döngüsünde, amino asitin hücreye taşınmasını katalizleyen enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2008)

A) γ-Glutamil siklotransferaz
B) γ-Glutamil transpeptidaz
C) γ-Glutamil sistein sentaz
D) Oksoprolinaz
E) Glutatyon S-transferaz

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, gama-glutamil döngüsünde görevli enzimlerden biri olan gama-glutamil transpeptidazın membrana yerleşik bir enzim olduğunun bilinmesidir.

- **Gama-Glutamil döngüsü;**
  - ✓ Glutatyon (GSH) varlığında, amino asitlerin **GGT enzimi ile plazma membranından taşınmasında** ve glutatyonun tekrar sentezinde rol alır.
  - ✓ Döngüde 6 enzim bulunur; Bunlardan sadece **gama-glutamiltranspeptidaz** plazma membranında yerleşmiştir. Diğer beşi sitozoliktir; gama- glutamilsiklotransferaz, oxoprolinase, gama-glutamilsistein sentetetaz, glutatyon sentetaz ve dipeptidaz.
  - ✓ Bu sistem **L-prolin hariç** diğer **L-amino asitlerin hücreye girişinde kullanılır.** İnce bağırsaklar, böbrek, seminal vezikül, epididim ve beyinde etkindir.

"Gama-glutamil döngüsü" başlıklı şekile bakınız.

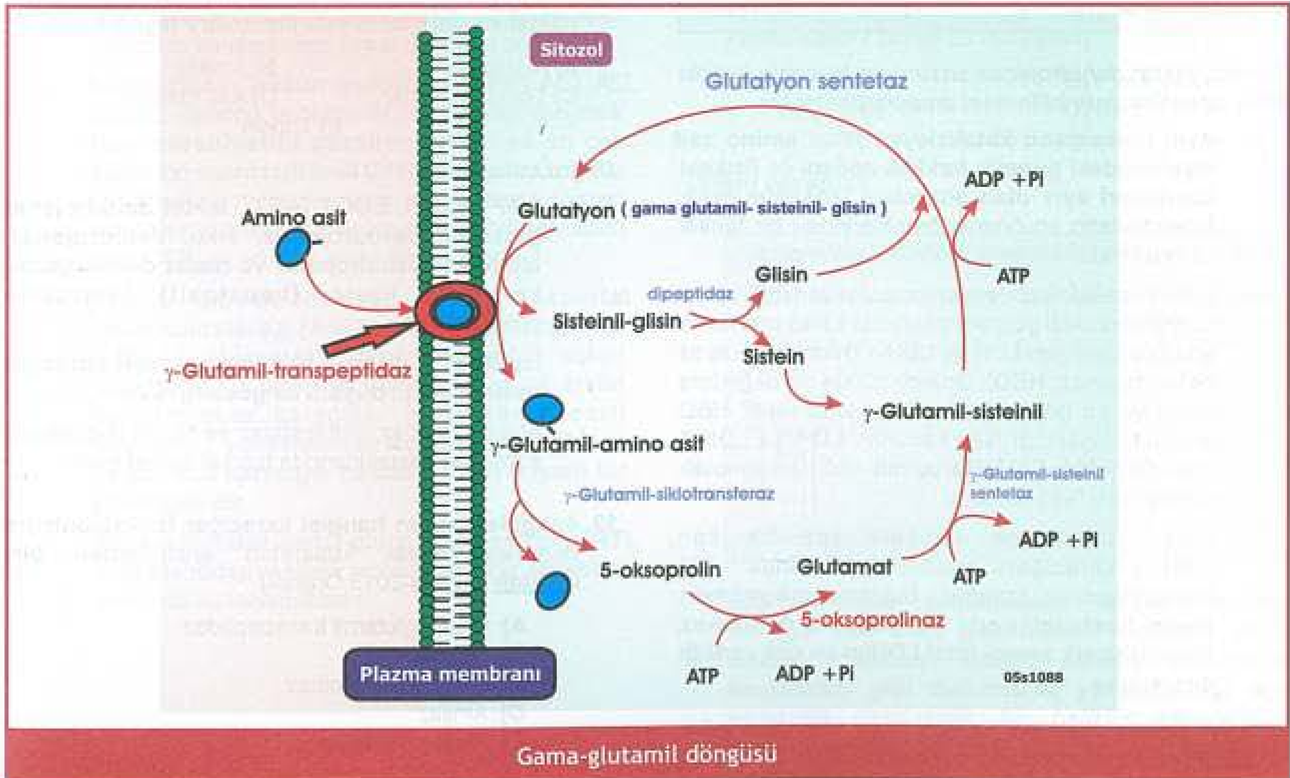
15. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin plazma düzeyi karaciğer hasarı ile ilişkili olarak değişmez? (Eylül- 2005)

A) Alanin aminotransferaz
B) Alkalen fosfataz
C) Asit fosfataz
D) Aspartat aminotransferaz
E) Laktat dehidrojenaz

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, karaciğer patolojilerinde artış gösteren enzimlerin bilinmesine yöneliktir.

- **Alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, alkalen fosfataz** ve **laktat dehidrojenaz karaciğer hasarının** başlıca göstergelerindendir. Özellikle alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz karaciğer hücre hasarında çok fazla miktarda artmaktadır.
- **Asit fosfataz** ise **kemik yıkımının** ve **prostat kanserinin** başlıca göstergesi olup, **karaciğer hasarlarında tanıda kullanılmaz.**



Gama-glutamil döngüsü

LDH izoenzimleri ve bulundukları dokulara göre sınıflandırılması

Tipleri	Yapısı	Dokulara göre göreceli olarak bulunma miktarı						
		Miyokart	Karaciğer	Akciğer	İskelet kası	Beyin	Böbrek	Eritrosit
LDH 1	HHHH	+ + + +	±	+	±	+ +	+	+ + +
LDH 2	HHHM	+ + + +	±	+ +	±	+ +	+	+ + +
LDH 3	HHMM	+	+	+ + + +	+	+ +	+ +	+
LDH 4	HMMM	±	+ +	+ + +	+ +	+ +	+ +	±
LDH 5	mm	±	+ + + +	+	+ + + +	±	+ +	±

16. Akut miyokard enfarktüsü geçiren bir hastada, 24. Saatte aşağıdaki laktat dehidrogenaz (LD) izoenzimlerinden hangisinin kandaki miktarı <u>en yüksektir</u>? (Eylül-2015 Orijinal)

A) LD1
B) LD2
C) LD3
D) LD4
E) LD5

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Laktat dehidrojenaz-1'in kan seviyelerindeki artış aşağıdaki dokulardan hangisindeki hasar için tanısal değere sahiptir?** (Eylül-2015 BENZERİ)
>
> A) İskelet kası
> C) Beyin
> B) Akciğer
> D) Karaciğer
> E) Miyokart
>
> ***Doğru cevap: E***

Soruda, laktat dehidrojenaz enziminin izoenzimlerinin doku spesifitesinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Aynı reaksiyonu katalizleyen** fakat **amino asit dizelerindeki genetik farklılık nedeni** ile **fiziksel özellikleri ayrı olan** enzimlere **izoenzim** denir. İzoenzimlerin en önemli örneklerinden bir tanesi LDH ailesidir.
- LDH-1 özellikle kalbe spesifik olan laktat dehidrojenaz izoenzimidir. AMİ geçiren hastalarda 12-48 saat sonra artmaya başlayan **LDH ve LDH-1 (Hidroksi bütirat dehidrogenaz; HBD)**, üçüncü günde pik değerlere ulaşır ve en geç normale dönen enzimlerdir. HBD artışının duyarlılığı %90 kadardır. **LDH-1 / LDH-2 oranı ile birlikte CK-MB artışının** AMİ'da diagnostik sensitivitesi **%95** kadardır
- LDH-3 daha çok akciğere spesifik iken, LDH 5 karaciğere spesifiktir. Beyinde LDH izoenzimlerinin tamamı bulunmasına rağmen, **beyin hastalıklarında kanda LDH değişmez. Megaloblastk anemi total LDH'ın en çok arttığı** durumdur.

"LDH izoenzimleri ve bulundukları dokulara göre sınıflandırılması" başlıklı tabloya bakınız.

17. Primer karaciğer hastalıklarında LDH izoenzimlerinden hangisi kanda artar? (Eylül-1993)

A) LDH-1
B) LDH-2
C) LDH-3
D) LDH-4
E) LDH-5

Doğru cevap: E

Soruda, laktat dehidrojenaz enziminin izoenzimlerinin doku spesifitesinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Elektroforeze göre LDH'ın beş izoenzimi vardır.
- **LDH-1 kalp hastalıkları ve megaloblastik anemide** artar.
- **LDH-5** ise **primer karaciğer hastalıklarında** artmaktadır.

"LDH izoenzimleri ve bulundukları dokulara göre sınıflandırılması" başlıklı tabloya bakınız.

18. Aşağıdaki enzimlerden hangisi karaciğer hastalıklarının tanısında kullanılır? (Eylül-1995)

A) Aldolaz
B) Amilaz
C) Transaminazlar
D) Asit fosfataz
E) Tripsin

Doğru cevap: C

- **SGPT (ALT), SGOT (AST), laktat dehidrojenaz, glutamat dehidrojenaz, alkol dehidrojenaz, izositrat dehidrojenaz** ve **malat dehidrojenaz** karaciğer hücre **(hepatosit)** lezyonunu yansıtmaktadır.
- **İzositrat dehidrojenaz, parankimal** karaciğer hastalıklarının **duyarlı** bir **göstergesi**dir.
- Aldolaz, amilaz, asit fosfataz ve tripsin enzimlerinin karaciğer hastalıklarında tanısal değeri yoktur.

19. Aşağıdakilerden hangisi karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan enzimlerden biri <u>değildir</u>? (Eylül-2013 Orijinal)

A) Gama-glutamil transpeptidaz
B) 5'-nükleotidaz
C) Alanin transaminaz
D) Amilaz
E) Alkalen fosfataz

Doğru cevap: D

Proteinler

20. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin plazma düzeyi, karaciğer patolojilerinde artış göstermez? (Eylül-2014 Orijinal)

A) Gama-glutamil transferaz
B) Kreatin kinaz
C) Alkalen fosfataz
D) Aspartat aminotransferaz
E) Alanin aminotransferaz

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Kreatin kinaz
II. Gama-glutamil transferaz
III. Amilaz
IV. 5'-Nükleotidaz
V. Alkalen fosfataz

Aşağıdaki enzimlerden hangilerinin plazma düzeyi, karaciğer patolojilerinde artış göstermez? (Eylül-2013 BENZERİ, Eylül-2014 BENZERİ)

A) I ve III
B) I, II ve III
C) I, II ve IV
D) I ve IV
E) II, IV ve V

Doğru cevap: A

Klinik enzimoloji TUS'da birçok kez sorulmuş önemli bir konudur. Her iki veya üç TUS'da bir soru gelmektedir. Birçok hastalığın ayırıcı tanısında enzimler önemli rol oynamaktadır. Dokulardan açığa çıkan enzimler ne kadar spesifik ise, hastalık hakkında o derece değerli bilgi vermektedir. Sorunun amacı karaciğer hastalıklarında artan başlıca enzimlerin bilinmesidir.

- Amilaz, karaciğer hastalıkları tanısında kullanılan bir enzim değildir. Amilaz ve lipaz, pankreasla ilgili hastalık ve kanserlerde artmakta, ancak lipaz pankreas kanserlerinin tanısında daha değerlidir.
- İskelet kasları **kreatin fosfokinaz** (CPK), AST, ALT, aldolaz, karbonik anhidraz III ve LDH' dan zengindir. **Kas harabiyetini** gösteren **en iyi** ve en çok kullanılan enzim testi **total CPK** ölçümüdür. Özellikle kas liflerinde nekrozla giden hastalıklarda (örnek; müsküler distrofiler, polimiyozit ve rabdomiyolizis) total CPK en yüksek düzeylerine çıkar.
- Alanin aminotransferaz **(ALT),** aspartat aminotransferaz **(AST),** laktat dehidrojenaz (LDH), **glutamat dehidrojenaz, alkol dehidrojenaz, izositrat dehidrojenaz** ve **malat dehidrojenaz** karaciğer hücre **(hepatosit)** lezyonunu yansıtmaktadır. **İzositrat dehidrojenaz, parankimal karaciğer hastalıklarının duyarlı bir göstergesidir.**
- **Alkalen fosfataz, gama-glutamil transferaz (GGT), 5'-nükleotidaz** ve **lösin amino peptidaz, kolestaz** tanısında kullanılmaktadır.

21. Osteoblastik aktivitesi artmış olan çocukta kolestaz tanısı için aşağıdakilerden hangisine bakılır? (Nisan-1993)

A) Alkalen fosfataz
B) Amilaz
C) SGOT
D) SGPT
E) 5'-Nükleotidaz

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, kolestaz tanısı için bakılan enzimlerin ve alkalen fosfatazın osteoblastik aktivite artışından etkilendiğinin bilinmesidir.

- **Kolestaz tanısında;**
  - ✓ **Alkalen fosfataz**
  - ✓ **GGT**
  - ✓ **5'-nükleotidaz**
  - ✓ **Lösin amino peptidaz** kullanılmaktadır.
- **Alkalen fosfataz osteoblastik aktivite artışından** etkilendiği için spesifik değildir. **Çocuklarda** büyüme çağında **fizyolojik olarak yüksek** olduğu için **kolestaz** tanısında **5'-nükleotidaz** ve **GGT** alkalen fosfataza göre daha değerlidir.

22. Aşağıdaki dokuların hangisinin patolojilerinde, serum alkalen fosfataz düzeyinin tanısal değeri yoktur? (Nisan-2016 Orijinal)

A) Kemik
B) İntestinal mukoza
C) Karaciğer
D) Pankreas
E) Böbrek

Doğru cevap: D

23. Karaciğer fonksiyon testleri normal olan bir hastada saptanan alkalen fosfataz yüksekliği aşağıdaki organların hangisindeki sorundan kaynaklanır? (Eylül-2016 Orijinal)

A) Bağırsak
B) Pankreas
C) Böbrek
D) Kemik
E) Beyin

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Çocuklarda adölesan çağda serumda fizyolojik olarak artan alkalen fosfataz enziminin kaynağı olan organ/ doku aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2016 BENZERİ, Nisan-2016 BENZERİ)

A) Karaciğer
B) İnce bağırsaklar
C) Kalp
D) Kemik
E) Beyin

Doğru cevap: D

TUS'da klinik enzimolojide alkalen fosfataz ile ilgili çok soru gelmektedir. Sorunun amacı alkalen fosfatazın sadece kolestatik karaciğer hastalıkları gibi durumlarda yükselmediği, aynı zamanda osteblastik bir belirteç olduğu için, kemik büyümesinin hızlı olduğu adölesan çağda da fizyolojik olarak arttığının bilinmesidir.

Proteinler

Bazı enzimler ve kaynaklandığı başlıca dokular		
Enzim	Kandaki Enzimlerin Başlıca Kaynakları	Başlıca Klinik Uygulamalar
Alanin aminotransferaz	Karaciğer	Hepatik parankimal hastalıklar
Alkalen fosfataz	Karaciğer, kemik, barsak mukozası, plasenta	Hepatobiler hastalıklar, kemik hastalıkları
Amilaz	Tükrük bezleri, pankreas	Pankreatik hastalıklar
Aspartat aminotransferaz	Kalp, karaciğer, iskelet kası, eritrosit	Hepatik parankimal hastalıklar
Kreatin kinaz	İskelet kası, kalp	Kan hastalıkları, myokard infaktüsü
γ-Glutamiltransferaz	Karaciğer, pankreas, böbrek	Hepatobilier hastalıklar
Laktat dehidrojenaz	Kalp, eritrosit, iskelet kası, lenf nodları, karaciğer	Hemolitik ve megaloblastik anemiler, lösemi ve lenfomalar, çeşitli kanserler
Lipaz	Pankreas	Pankreatik hastalıklar
5-Nükleotidoz	Karaciğer	Hepatobilier hastalıklar

- Alkalen fosfataz (ALP) alkali pH'da çeşitli fosfoesterlerin hidrolizini katalizleyen bir enzimdir. ALP aktivitesi birçok insan dokusunda hücre yüzeyinde bulunmaktadır. **Karaciğer, kemik, bağırsak plasenta ve böbrekte aktivitesi oldukça yüksektir.** Enzim karaciğerde sinüzoidal ve safra kanalikülleri membranlarında bulunmaktadır. Kemikteki aktivitesi ise kemik matriksinin oluşturulmasından sorumlu hücreler olan osteoblastlar ile sınırlıdır.
- **ALP'deki artış hepatobilier ve kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde tanısal öneme sahiptir.** Hepatobiliyer hastalıklarda, ALP'deki yükselme hepatosellüler hastalıklardan çok tıkanma ile ilgili durumlar için geçerlidir. Kemik hastalılarında ise artış osteobalastların tutulumu olduğunda gözlenmektedir.
- Safra kanalı tıkanıklığında, ALP düzeyleri normal üst sınırın 3-10 katı kadar yükselmektedir. Bu yükselme enzim sentezinin kolestaz ile indüklenerek artmasından kaynaklanmaktadır. Birçok karaciğer hastalığında görülen ALP yükselmesinin çakışma derecesi nedeniyle, tek başına artmış ALP düzeyinin değerlendirilmesi zordur. Hepatik fonksiyonu gösteren diğer testler ile birlikte değerlendirildiğinde tanısal önemi artmaktadır.
- Birçok kemik hastalığında yüksek ALP düzeyleri gözlenebilmektedir. **En yüksek ALP seyivesine Paget hastalığında rastlanır. Osteomalazi, raşitizm, hiperparatiroidizm ve osteojenik sarkoma diğer kemik hastalıklarıdır.** Ayrıca **ALP artışına iyileşmekte olan kemik kırıklarında ve fizyolojik kemik büyümesinin olduğu süreçte rastlanmaktadır. Gebeliğin üçüncü trimesterinde yaklaşık 2-3 kat yükseklikte ALP seviyeleri gözlenmektedir.**
- Aşağıdaki tabloda da görüldüğü gibi ALP klinik olarak hepatobiliyer ve kemik hastalıklarının tanısında kullanılmaktadır.

"Bazı enzimler ve kaynaklandığı başlıca dokular" başlıklı tabloya bakınız.

24. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin serum düzeyi fizyolojik olarak 4-15 yaş arası çocuklarda erişkinlere göre daha yüksektir? (Eylül-2012)

A) Alanin aminotransferaz
B) 5'-nükleotidaz
C) Alkalen fosfataz
D) Gama-glutamil transferaz
E) Psödokolinesteraz

Doğru cevap: C

Çocukluk döneminde fizyolojik olarak (patolojik değil) daha yüksek aktivite gösteren enzimin hangisi olduğu bilgisi sorgulanıyor.

- **Alkalen fosfataz, osteoblastik aktivitenin bir göstergesi**dir ve kemik yapımının yoğun olduğu **4-15 yaşlarında (büyüme çağında)** serumda **yetişkinlere göre daha yüksek** bulunur. Bu dönemde alkalen fosfatazın referans değerleri yetişkin dönemle kıyaslandığında daha yüksektir. Ayrıca **hamilelerde** özellikle **3. trimesterde plasental alkalen fosfataz** nedeni ile artış fizyolojiktir.
- **Alanin aminotransferaz,** daha ziyade **karaciğere spesifik** olup doku hasarlarında kanda artış gösterir.
- **5'-nükleotidaz,** karaciğere spesifik bir enzimdir, hücre membranlarında bulunur. **Kolestaz**da serumda artar.
- **Gama-glutamil transferaz,** çoğunlukla karaciğer hücre membranlarında ve safra kanaliküllerinde bulunur, **kolestaz** ve **alkolik karaciğer hastalıkları**nda kanda artar.
- **Psödokolinesteraz,** karaciğer, pankreas, kalp ve beynin beyaz materyelinde bulunur ve tüm kolinli bileşikleri hidroliz eder. **Organofosfat zehirlenmelerinde düzeyi azalır.**

25. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin serum düzeyi kolestazda yükselir? (Eylül-2011)

A) 5'-Nükleotdaz
B) Laktat dehidrojenaz
C) Aldolaz
D) Kolinesteraz
E) Lipaz

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, enzimlerin özelliklerini bilip bilmediğinizi ölçmektir. Her sınav klinik enzimoloji ile ilgili doğrudan ya da dolaylı olarak mutlaka bir yada iki soru gelmektedir.

- **5'-nükleotidaz, alkalen fosfataz, gama-glutamiltransferaz** ve **lösin aminopeptidaz, kolestaz tanısında** kullanılmaktadır. **Çocuklarda** kolestaz tanısında **5'-nükleotidaz alkalen fosfataza göre daha değerli**dir.
- **Laktat dehidrojenaz (LDH): Sitozolün belirteç enzimi olup hücre için**de yer alır. **Anaerobik glikoliz** enzimi olup piruvatı laktata, laktatı piruvata çeviren enzimdir. **Megaloblastk anemi** total **LDH'ın en çok arttığı** durumdur.
- **Aldolaz,** özellikle **kas hastalıklarında artar.**
- **Kolinesteraz,** gerçek kolinesteraz ve psödokolinesteraz olmak üzere iki formda bulunur. **Gerçek kolinesteraz,** eritrosit, akciğer, dalak ve santral sinir sisteminde gri maddede bulunur ve sadece asetilkolini hidrolize eder. **Psödokolinesteraz,** karaciğer, pankreas, kalp, beyin beyaz materyalinde bulunur ve tüm kolinli bileşikleri hidrolize eder. **Organofosfat zehirlenmeler**inde ve **süksinil kolin apnesinde düzeyinin düşük olması tanı koydurucu**dur.
- **Lipaz, pankreas kanserleri**nin ve **hastalıkları**nın tanısında kullanılır.

26. Aşağıdaki enzimlerden hangisi özellikle akut pankreatitte belirgin bir artış gösterir? (Eylül-1996)

A) Laktat dehidrojenaz
B) Amilaz
C) AST
D) Kreatin kinaz
E) Alkalen fosfataz

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, enzimlerin hangi organ patolojilerine yönelik artış yaptığının bilinmesidir.

- **Akut pankreatitle** artış gösteren iki enzim vardır. **Amilaz** ve **lipaz.**
- **Laktat dehidrojenaz (LDH): Sitozolün belirteç enzimi olup hücre için**de yer alır. **Anaerobik glikoliz** enzimi olup piruvatı laktata, laktatı piruvata çeviren enzimdir. **Megaloblastk anemi** total **LDH'ın en çok arttığı** durumdur.
- **Aspartat aminotransferaz (AST):** Tüm vücut dokularına dağılmış olmakla birlikte en fazla aktivite karaciğer, kalp ve iskelet kası ile eritrositlerde görülmektedir. Cilt, böbrekler ve pankreasta minimum aktivite görülür.
- **Kreatin kinaz (CK):** Üç sitozolik izoenzimi tanımlanmıştır; CK-MM (iskelet kası), CK-BB (beyin), CK-MB (kalp kası). CK-MM baskın bir şekilde iskelet kası ve kalp kasında, CK-MB kalp kasında bulunmaktadır.
- **Alkalen fosfataz:** Tüm vücut dokularında bulunmakla birlikte, yüksek miktarlarda bağırsak epiteli, böbrek tübülleri, kemik (osteoblastlar), karaciğer ve plasentada saptanır. **Osteoblastik aktivitenin bir göstergesi**dir ve kemik yapımının yoğun olduğu **4-15 yaşlarında (büyüme çağında)** serumda **yetişkinlere göre daha yüksek** bulunur. Bu dönemde alkalen fosfatazın referans değerleri yetişkin dönemle kıyaslandığında daha yüksektir. Ayrıca **hamilelerde** özellikle **3. trimesterde plasental alkalen fosfataz** nedeni ile artış fizyolojiktir.

27. Homozigot atipik kolinesteraz geni taşıyanlarda aşağıdaki bileşiklerden hangisinin ameliyatlarda kas gevşetici olarak verilmesi apneye neden olur? (Eylül-1997)

A) Kolin
B) Kolamin
C) Süksinil kolin
D) Süksinil-KoA
E) Süksinik asit

Doğru cevap: C

Soruda, psödokolinesteraz enzimine dair temel bir bilginin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Süksinil kolini metabolize eden enzim psödokolinesterazdır. Bazı kişilerde** genetik bozukluğa bağlı olarak **süksinil kolini geç parçalayan atipik psödokolinesteraz enzimi bulunur.** Genetik durum dışında, **antikolinesteraz** etkili insektisit zehirlenmesi ve karaciğer yetmezliği halinde kanda aktif psödokolinesteraz düzeyi azaldığı için süksinil kolin etkisinde uzama olabilir ve buna bağlı süksinil kolin apnesi gelişebilir.

28. Aşağıdakilerden hangisi fonksiyonel plazma enzimidir? (Nisan-2005, Eylül-2011)

A) Kreatin kinaz
B) Amilaz
C) Lipaz
D) Transaminazlar
E) Psödokolinesteraz

Doğru cevap: E

Psödokolinesteraz enzimi TUS'da zaman zaman farklı yönleri ile ön plana çıkartılan bir enzim olup, bu soruda da enzimin fonksiyonel bir plazma enzimi olduğunun bilinmesi amaçlanmıştır.

- Plazmanın fonksiyonel enzimi **psödokolinesteraz**dır. Ayrıca **lipoprotein lipaz** ve **aktive pıhtılaşma faktörleri** de plazmanın fonksiyonel enzimleri arasında kabul edilmektedir.
- Soruda yer alan **diğer enzimler** plazmaya özgül olmayıp **doku kaynaklıdır.**
- **Kreatin kinaz,** özellikle iskelet kası, kalp kası, düz kas ve santral sinir sisteminde bulunan enzimdir.

- **Amilaz** ve **lipaz,** özellikle pankreasa özgüdür. Pankreasla ilgili hastalıklarda bu iki enzim kanda artar.
- **Transaminazlar**, karaciğer ve kaslarda bulunur. ALT ve AST karaciğer hücre hasarında belirgin bir şekilde artarken, AST miyokart enfarktüsü ve kas hastalıklarında da artar.

29. Organik fosfor zehirlenmeleri tipik olarak aşağıdaki enzimlerden hangisinin serumdaki aktivitesini azaltır? (Nisan-2016 Orijinal)

A) Alanin aminotransferaz
B) Amilaz
C) Aspartat aminotransferaz
D) Asit fosfataz
E) Kolinesteraz

Doğru cevap: E

30. Organofosfat zehirlenmesinde aşağıdaki enzimlerden hangisinin plazmadaki aktivitesinin ölçülmesi tanıya yardımcı olur? (Nisan-2017 Orijinal)

A) Gama-glutamil transferaz
B) 5'-nükleotidaz
C) Aspartat aminotransferaz
D) Asit fosfataz
E) Psödokolinesteraz

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

İnsektisitlerdeki organik fosforla zehirlenen bir hastada aşağıdaki enzimlerden hangisinde azalma tanı koydurucudur? (Nisan-2016 BENZERİ, Nisan-2017 BENZERİ)

A) Alanin aminotransferaz
B) Psödokolinesteraz
C) Aspartat aminotransferaz
D) Laktat dehidrojenaz
E) 5'-nükleotidaz

Doğru cevap: B

Tanısal amaçlı kullanılan enzimlerin bir kısmı plazmanın fonksiyonel enzimi iken bir kısmı da plazmada değil hücre içerisinde fonksiyon görmektedir. Çeşitli hastalıklarda bu enzimlerin düzeylerindeki değişiklikler tanı koymada yardımcı olur. Sorunun amacı organofosfat zehirlenmesinde kullanılan enzimin bilinip bilinmediğidir.

- **Psödokolinesteraz;**
  - ✓ Plazmanın fonksiyonel enzimlerinden biridir.
  - ✓ Karaciğer, pankreas, kalp, beyin beyaz materyalinde bulunur ve tüm kolinli bileşikleri hidrolize eder.
  - ✓ **Organofosfat zehirlenmelerinde** ve **süksinil kolin apnesinde** düzeyinin **düşük olması tanı koydurucudur.**
  - ✓ En yaygın kullanımı süksinil kolini hidrolize edemeyen anormal enzim varlığını saptamaktır.
  - ✓ Süksinil kolin kas gevşeticidir ve anestezide kullanılır. Karaciğer hastalıklarında azalmış olarak ortaya çıkar (akut ve kronik hepatitlerde %30-50, siroz ve karsinomlarda %50-70 azalır).
- **Kreatin kinaz (CK);**
  - ✓ CK aktivitesinin en yüksek olduğu dokular çizgili kas, beyin ve kalp dokusudur.
  - ✓ Dimer yapılıdır; iki alt birimden oluşur. Bu alt birimler M ve B'dir.
  - ✓ İzoenzimleri CK-1 (BB), CK-2 (MB), CK-3 (MM)'dir.
  - ✓ Her üç izoenzim de sitozolde veya miyofibriler yapılara bağlı olarak bulunur.
- **Aspartat aminotransferaz (AST);**
  - ✓ Glutamat okzaloasetat transaminaz da denir (SGOT).
  - ✓ Aminotransferazlar normalde hücre içi enzimlerdir.
  - ✓ Plazmadaki yüksek aminotransferaz düzeyleri bu enzimlerden zengin hücre hasarını gösterir. Örneğin fiziksel bir travma veya bir hastalık durumu hücre yıkımına neden olur. Böylece hücre içi enzimler olan ALT ve AST kana karışır. Karaciğer ve kas harabiyetinde kanda yükseklikleri gözlenebilir.
- **Laktat dehidrojenaz (LDH);**
  - ✓ Bir oksidoredüktazdır.
  - ✓ Sadece sitoplazmada bulunan LDH aktivitesi karaciğer, kalp, böbrek, iskelet kası ve eritrositlerde yüksektir.
  - ✓ Doku düzeyleri normal serum değerlerine göre çok daha yüksektir.
- **5'- Nükleotidaz;**
  - ✓ Çocuklardaki kolestaz tanısında alkalen fosfataza kıyasla daha kıymetli bir parametredir.
- **Gama-glutamil transferaz;**
  - ✓ Hepatosit ve renal tübül hücrelerinde bol miktarda bulunan bu enzim sitozolik olmasına rağmen plazma membranında da bulunur.
  - ✓ Kolestazın ve alkolik hepatitin en iyi göstergesidir.
  - ✓ Hücre membranından, **gamma glutamil döngüsü** ile **amino asitlerin taşınmasında** görev alır.
  - ✓ Ayrıca primer karaciğer tümörlerinde en spesifik artan enzimdir.
- **Asit fosfataz;**
  - ✓ Osteolitik aktivitenin arttığı durumları düzeyi yüklenen bir markerdir.
  - ✓ Kemik metastazı yapan **prostat kanseri olgularının %90'nın da asit fosfataz** düzeyleri artmaktadır.

31. Aşağıdakilerden hangisi karaciğerle ilgili bir fonksiyon bozukluğunun göstergesi değildir? (Eylül-1997)

A) Kanda direk bilirubin artması
B) Plazmada fibronojenin azalması
C) Serumda asit fosfataz artışı
D) Bromsülfatein (BSP'nin) glutatyon ile konjuge edilememesi
E) Serumda 5'- nükleotidazın artması

Doğru cevap: C

Seçenekleri ile güzel kurgulanmış bir soru olup, karaciğer fonksiyon testleri sorgulanmaktadır. Özellikle prostat kanserleri ve osteolitik hastalıklarda artış gösteren asit fosfatazın seçeneklere konulmuş olması soru için kolaylaştırıcı bir unsur olmuştur.

Karaciğer Fonksiyon Testleri

- **Karaciğerin** organik anyonları taşıma ve ilaçları metabolize etme kapasitesini saptayan testler **(konjugasyon kapasitesini belirleyen testler):**
  - ✓ **Serum bilirubin**
  - ✓ **Bromsulftalein** (Karaciğerin boşaltım işlevini değerlendiren bir testtir)
  - ✓ **İndosiyanin**
  - ✓ **Serum nefes testleri**
  - ✓ **Serum kafein ölçümü**
- **Karaciğer hücre hasarını ve kolestazı belirleyen testler:**
  - ✓ **Aminotransferazlar**
  - ✓ **Alkalen fosfataz**
  - ✓ **LDH**
  - ✓ **5'-Nükleotidaz**
  - ✓ **Gama-glutamil transpeptidaz** (GGT)
  - ✓ **Lösin aminopeptidaz**
- **Karaciğerin sentez kapasitesini belirleyen testler:**
  - ✓ **Plazma proteinleri**: (Albümin, serüloplazmin, ferritin, α1- antitripsin) düzeyleri değerlendirilir.
  - ✓ **Lipoproteinler, kan pıhtılaşma faktörleri, İmmünoglobülinler**
- **Etiyolojiyi gösteren testler:**
  - ✓ Spesifik otoantikorlar
  - ✓ Hepatit serolojisi
  - ✓ Alfa-fetoprotein
- **Serumda asit fosfataz artışı,** özellikle prostat kanserleri ve osteolitik hastalıklarda görülür.

32. Aşağıdaki serum enzimlerinden hangisi karşısında verilen dokudan kaynaklanmaz? (Eylül-2007)

	Serum Enzimi	Doku
A)	Alkol dehidrogenaz	Karaciğer
B)	Triaçilgliserol lipaz	Pankreas
C)	Kolinesteraz	Karaciğer
D)	Kreatin kinaz	Kalp kası
E)	Arjinaz	Böbrek

Doğru cevap: E

Soruda, enzimlerin bulunduğu dokular sorgulanmakla birlikte, seçeneklerden yola çıkıldığında asıl olarak ön plana çıkartılan nokta arjinaz enziminin karaciğere spesifik olduğudur.

- **Arjinaz üre döngüsünde görevli** bir enzim olup **sadece karaciğerde** bulunur. Bu yüzden arjininin üreye dönüşümü sadece karaciğerde gerçekleşir. Arjinaz üre döngüsünün son enzimi olup, arjinini üre ve ornitine parçalar.
- Bu soruda **çok kötü hazırlanmış bir seçenek daha vardır. Kolinesteraz - karaciğer ikilisi**. Burada kastedilen psödo-kolinesteraz enzimidir. Çünkü yabancı textbookların kolinesteraz diye belirttikleri ve karaciğerde bulunan enzim psödokolinesterazdır. Diğer enzime gerçek (True) kolinesteraz adını veriyorlar. Textbook'u alıp birebir çeviri yapanlar buna dikkat etmediği için bazen bu büyük bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bizde böyle bir isimlendirme olmayıp, sonuçta soruya bakan aday kolinesteraz enzimini gerçek kolinesteraz enzimi olarak algılamaktadır. Gerçek kolinesteraz, eritrosit, akciğer, dalak ve santral sinir sisteminde gri maddede bulunur ve sadece asetil- kolini hidrolize eder. Karaciğerde yoktur.

33. Karaciğer hastalıklarında ve alkol kullanımında serum düzeyi yükselen enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2010)

A) Adenilat kinaz
B) Asit fosfataz
C) Anjiotensin dönüştürücü enzim
D) Gama-glutamil transferaz
E) Kreatin kinaz

Doğru cevap: D

Soruda, gama-glutamil transferazın karaciğer hastalıklarında artış yaptığının ve alkolik hepatitte spesifik artış yaptığının bilinmesi istenmektedir.

- **Gama- glutamil transferaz** (GGT), çoğunlukla karaciğer hücre membranlarında ve safra kanaliküllerinde bulunur. **Kolestaz ve alkolik karaciğer hastalığında artış gösterir.** Artışın nedeni hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna bağlıdır.
- **Adenilat kinaz,** adenin nükleotitlerinin birbirine dönüşümünü sağlar.
- **Asit fosfataz**, metastatik prostat kanserlerinde artar.
- **Anjiyotensin dönüştürücü enzim**, plazmada fonksiyon gösterir, anjiyotensin I'i anjiyotensin II haline çevirir.
- **Kreatin kinaz**, kas ve beyinde bulunur, kas hastalıklarında ve miyokart enfarktüsünde artar.

Klinik Enzimoloji İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Hangi organ hastalığında kanda LDH değişmez... Beyin
2. Hangi doku kandaki LDH'ın kaynağı değildir... Beyin
3. Kanda total LDH'ın en çok arttığı durum... Megaloblastik anemi
4. Karaciğer parankim hasarının en duyarlı göstergesi... İzositrat dehidrojenaz
5. Hangi enzimin düzeyinin 6 - 12 ay yüksek düzeylerde seyretmesi kronikleşme hepatite işaret edebilir... ALT
6. Hangi enzimin hamilelerde 3. trimesterde artışı fizyolojiktir... Alkalen fosfataz
7. Gamma glutamil siklusunda yer alan enzimlerden hangisi plazma membranı üzerinde yerleşmiştir... GGT
8. Hangi aminoasid γ-glutamil döngüsü ile hücreye taşınmaz... Prolin
9. Kas harabiyeti ve hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılan en önemli enzim... Total CPK
10. Alkalen fosfatazın en çok yükseldiği durum... Paget hastalığı
11. Alkalen fosfataz düzeyinin artmadığı durum... Osteoporoz
12. Transketolazın arttığı tek durum hangisidir... Pernisiyöz anemi
13. Riboflavin eksiliğinde, eritrositlerde hangi enzimin aktivitesinin azalması tanı koydurucudur... Glutatyon redüktaz
14. Hangisi fonksiyonel plazma enzimlerindendir? Lipoprotein lipaz, aktive pıhtılaşma faktörleri

TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

1. Aşağıdakilerden hangisi tümör belirleyicilerinin kullanım alanlarından biri değildir? (Nisan-2004)

A) Kanser taramaları
B) Malign ve benign tümörlerin ayırt edilmesi
C) Tedavinin etkisinin incelenmesi
D) Metastazların belirlenmesi
E) Onkogeneze neden olan mutasyonların belirlenmesi

Doğru cevap: E

Tümör belirteçleri biyokimyada TUS'da nadir sorulan bir soru başlığı olup, sorunun amacı, tümör belirteçlerinin kullanım alanlarının bilinmesidir.

TÜMÖR BELİRTEÇLERİNİN KULLANIM ALANLARI

- Genel populasyonun taranması
- Semptomatik hastaların ayırıcı tanısı
- Kanserin klinik evrelemesi
- Tümör büyüklüğünün tahmini
- Hastalığın prognozunun saptanması
- Tedavi başarısının araştırılması
- Kanser rekürrensinin saptanması
- Tedaviye yanıtın izlenmesi
- Tümör kitlesinin radyoimmunolokalizasyonu
- **Onkogeneze neden olan mutasyonların belirlenmesi** biyomoleküler ve genetik çalışmalar gerektirmektedir.

Tümör belirteçleri bu amaçla kullanılmazlar.

2. Tümör belirleyicilerinin en yaygın olarak kullanıldığı alan aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2008)

A) Toplum taramaları
B) Tedavinin izlenmesi
C) Kanser nedeninin belirlenmesi
D) Kanser riskinin belirlenmesi
E) Tümörün lokalizasyonunun belirlenmesi

Doğru cevap: B

Soruda, tümör belirteçlerinin kullanım alanları ve en sık kullanım alanının bilinmesi amaçlanmıştır.

Tümör Belirteçlerinin Potansiyel Kullanım Alanları:

- Genel populasyon taramaları
- Belirtisi olan bireyin ayırıcı tanısı
- Kanserin klinik sınıflandırılması
- Tümör değerinin belirlenmesi
- Hastalık ilerlemesinin prognostik belirteci
- Tedavinin başarısının değerlendirilmesi
- Kanser rekürrensinin saptanması
- Tedaviye yanıtın izlenmesi
- Tümör kitlesinin radyoimmünolokalizasyonu
- İmmünoterapi yönünün belirlenmesi
- Klinik uygulamalardan da birçok kişinin bildiği üzere, **tümör belirteçleri pratikte en fazla tedavinin izlenmesinde kullanılır.**

3. Aşağıdakilerden hangisi kanser tanısında kullanılan tümör belirleyicilerinden biri değildir? (Eylül-2003)

A) Alfa-feto protein (AFP)
B) Karsino embriyonik antijen (CEA)
C) İnsülin
D) CA 19-9
E) Prostat spesifik antijen (PSA)

Doğru cevap: C

Soruda, tümör belirteci olarak kullanılan maddelerin bilinmesi amaçlanmıştır.

Tümör belirteçleri	
Tümör belirteci olan enzimler	
Alkol dehidrojenaz	Karaciğer
Aldolaz	Karaciğer
Alkalen fosfataz	Kemik, karaciğer, lösemi, sarkom
Alkalen fosfataz, plasental	Over, akciğer, trofoblastik, gastrointestinal, seminom, hodgkin hastalığı
Amilaz	Pankreas
Kreatin kinaz-BB	Prostat, akciğer (küçük hücreli), meme, kolon, over
GGT	Karaciğer
LDH	Karaciğer, lenfoma, lösemi
Lösin aminopeptidaz	Pankreas, karaciğer
Nöron spesifik enolaz	Akciğer (küçük hücreli), nöroblastom, karsinoid, melanom
5'-nükleotidaz	Karaciğer
PSA	Prostat
Prostatik asit fosfataz	Prostat
Terminal deoksitransferaz (TdT)	Lösemi
Timidin kinaz	Lösemi, lenfoma, akciğer (küçük hücreli)
Tümör belirteci olan hormonlar	
ACTH	Cushing sendromu, akciğer (küçük hücreli)
ADH	Akciğer (küçük hücreli), adrenal korteks
Bombesin	Akciğer (küçük hücreli)
Kalsitonin	Medüller tiroid
Gastrin	Glukagonoma
GH	Pitüiter adenom, renal, akciğer
Koryonik gonadotropin	Embriyonel, koryokarsinom, testiküler (nonseminomatöz)
HPL	Trofoblastik, gonad, akciğer
Nörofizinler	Akciğer (küçük hücreli)
PTH	Karaciğer, böbrek, meme, akciğer
Prolaktin	Pitüiter adenom, böbrek, akciğer
VIP	Pankreas, bronkojenik, feokromasitoma, nöroblastom
Tümör belirteci olarak onkofetal antijenler	
AFP	Hepatosellüler, germ hücreli (nonseminomatöz)
CEA	Kolorektal, gastrointestinal, pankreas, akciğer, meme
Karbonhidrat belirteçler	
CA15-3	Meme, over
CA27-29	Meme
CA19-9	Pankreatik, gastrointestinal, hepatik
CA 72-4	Over, meme, gastrointestinal, kolon
CA19-5	GİS, pankreas, over
CA50	Pankreas, GİS, over
CA125	Over, endometriyum

- **CA 19-9, CA 242 ve CA 50** Kolorektal ve pankreas karsinomu için belirteç olarak kullanılmaktadır. **İnsülin** rutinde tümör belirteci olarak yaralanılan proteinlerden biri değildir.
- **Nöron spesifik enolaz (NSE)**, özellikle çocuklardaki **nöroblastom vakalarının yaklaşık %90'nında serum NSE düzeyleri artar**. Yüksek NSE düzeyleri prognozun kötüye gittiğini gösterir.
- **Prostat spesifik antijen**, organ spesifik, az sayıdaki tümör belirteçlerinden biridir. Normal, benign, malign ve hiperplastik prostat dokusunda bulunur fakat diğer dokularda bulunmaz. **PSA kallikrein ailesine mensup bir serin proteazdır**. PSA, seminal sıvıdaki seminal vezikül spesifik proteini yıkarak seminal koagulumun likefaksiyonunu sağlar. Yani PSA tripsin ve kimotripsin benzeri aktiviteye sahiptir. Serum PSA düzeyleri **prostat kanserinin tespit edilmesi**, **evrelendirilmesi** ve **tedavisinin takip edilmesinde** kullanılmaktadır. PSA, prostat kanserinin erken teşhisi için etkili bir belirteç değildir. Çünkü PSA prostat dokusuna spesifiktir, kanserine değil.
- **AFP**, **hepatoselüler karsinom** ve **germ hücreli karsinomların yolk sack komponentleri için belirteç** olarak kullanılmaktadır.
- **CEA**, **kolorektal**, **gastrointestinal trakt**, akciğer ve meme karsinomlarında serum düzeyleri yükselir.

4. Aşağıdaki tümör belirteçlerinden hangisi serum proteaz aktivitesine sahip bir glikoproteindir? (Eylül-2007)

A) Alfa- fetoprotein
B) CA-125
C) Karsinoembriyonik antijen
D) Prostat spesifik antijen
E) β-2 mikroglobülin

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, prostat kanseri tanı ve takibinde kullanılan bir tümör belirteci olan prostat spesifik antijenin önemli bir özelliğinin bilinmesidir.

- **Prostat spesifik antijen (PSA)**, % 7'si karbonhidrat olan **bir glikoproteindir**. Prostat kanserinin tanısında ve cerrahi sonrası takibinde kullanılan bir tümör markırıdır. Fonksiyonel olarak PSA, **kallikrein ailesinden bir serin proteazdır.**
- **Alfa-fetoprotein (AFP)**, **Hepatoselüler karsinom** ve germ hücreli karsinomların yolk sak komponentleri için belirteç olarak kullanılmaktadır.
- **Karsino embriyojenik antijen (CEA)**, **Kolorektal, gastrointestinal trakt**, akciğer ve meme karsinomlarında serum düzeyleri yükselir.
- Tüm nükleuslu hücrelerde bulunan, proksimal tübüllerde tamamı reabsorbe ve katabolize olan **Beta-2 mikroglobülin**, proksimal tübül fonksiyonlarının değerlendirmesinde bir **belirteç** olarak kullanılmaktadır.
- Alfa- fetoprotein, CA-125, karsinoembriyonik antijen ve β-2 mikroglobülin proteaz aktivitesine sahip değildir.

5. **Aşağıdakilerden hangisi tümör belirleyici olarak yararlanılan proteinlerden biri değildir?** (Nisan-2006)

A) Prostat spesifik antijen
B) Kalsitonin
C) Melatonin
D) α-fetoprotein
E) İnsan koryonik gonadotropin

Doğru cevap: C

Soruda, tümör belirteci olarak kullanılan maddelerin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Melatonin triptofandan** sentezlenmektedir. **Yaşlanma karşıtı**, kimyasal karsinogenlere karşı **DNA'yı koruyucu** etkisi olan ve **pineal bezden salgılanan** bir hormondur. **Dolayısı ile tümör belirleyici olarak kullanılmaz.**

"Tümör belirteçleri" başlıklı tabloya bakınız.

Tümör Belirteçleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler
1. Hangi tümör markerı bir kanser türüne spesifiktir... Kalsitonin
2. Hangi tümör markerı meme Ca takibinde kullanılır... CA 15-3 veya CA 27-29
3. Hangi enzim tümör markerı olarak kullanılmaz... ALT veya AST

KAS BİYOKİMYASI

1. **Kas dokusunda aşağıdakilerden hangisinin ATPaz aktivitesi vardır?** (Nisan-1996)

A) Troponin-C B) Troponin-T
C) Tropomiyozin D) Aktin
E) Miyozin

Doğru cevap: E

Soruda, miyozinin temel bir aktivitesinin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Miyozin, aktinle birleşerek kasın kasılmasında** rol oynar. Bu kasılma işi için **ATP'ye ihtiyaç vardır.** Miyozin başı **ATP'yi parçalayarak kasılma için gerekli** olan **enerjiyi sağlar.** Miyozin tripsin ile sindirilince 2 miyozin fragmanı üretilir. **Hafif meromiyozin (LMM)** çözünürlüğü ve ATPaz aktivitesi olmayan ve F-aktine bağlanamayan bir maddedir. **Ağır meromiyozin (HMM)** ise ATP'az aktivitesi olan ve F-aktine bağlanabilen bir maddedir.
- **Troponin-C**, Ca^{+2}'u bağlar.
- **Troponin-T**, tropomiyozin yanısıra diğer iki troponin komponentini bağlar
- **Troponin-I**, inhibitör alt birim olup, F-aktin-miyozin etkileşimini kısıtlar.

2. **Aşağıdakilerden hangisi çizgili kasların kasılmasında rol oynamaz?** (Nisan-1997)

A) Troponin B) Miyozin
C) Kalmodulin D) Kalsiyum
E) Aktin

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, çizgili kas fonksiyonunda rolü olan maddelerin bilinmesidir.

- **Çizgili kasların kasılmasında kalsiyum troponinin C alt birimine bağlanır.** Bu bağlanma ile aktin ile miyozin arasında **çapraz köprü** kurulur.
- **Kalmodulin, kalsiyumun bağlanmasında** ve hücre içindeki etkilerine aracılık eden bir proteindir. Ancak çizgili kas hücresinde kasılmada rol almaz.

3. **Kas kontraksiyonunda önemli olan iyon aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-2000)

A) Magnezyum B) Sodyum
C) Fosfor D) Kalsiyum
E) Potasyum

Doğru cevap: D

Soruda, kas kasılmasında önemli bir etken olan kalsiyum iyonuna dair çok temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- **İskelet kası** ve **düz kasta kontraksiyonda kalsiyum rol alır.**
- **İskelet kası** hücre membranında oluşan aksiyon potansiyelleri, T tübüllerinin depolarizasyonunu başlatır. Sarkoplazmik retikulumun kalsiyum kanalları açılır ve hücre içi kalsiyum artar. Artan kalsiyum, troponin C'ye bağlanır ve konformasyonunda değişikliğe sebep olarak kasılmayı sağlar. Kalsiyumun geri alınmasıyla kaslar gevşer.
- **Düz kas**; hücre membranı depolarizasyonu kalsiyum kanallarını açar ve intrasellüler kalsiyum artar. Kalsiyum kalmodüline bağlanır ve **kalsiyum-kalmodülin kompleksi** miyozin hafif zincir kinazına bağlanarak onu aktive eder. Aktive olan miyozin hafif zincir kinazı miyozini fosforile eder ve aktine bağlanmasına izin verir. Bunu kasılma takip eder. **Miyozinin defosforilasyonu ile gevşeme olur.**

4.

I. Sarkoplazmik retikulumdan Ca^{+2} salınımı
II. Kas liflerinde aksiyon potansiyeli oluşumu
III. Troponin C'ye kalsiyum bağlanması
IV. Motor nöronların deşarjı ve asetilkolin salınımı
V. Aktin ve miyozin arasında çapraz bağ oluşumu

Aşağıdaki olayların gerçekleşme sırası hangi seçenekte en doğru şekilde verilmiştir? (Eylül-2004)

A) II, I, III, V, IV
B) III, II, V, IV, I
C) IV, II, I, III, V
D) IV, I, III, V, II
E) V, IV, III, II, I

Doğru cevap: C

Soruda, kas kasılmasında gerçekleşen olayların sırası sorgulanmaktadır.

- Motor nöronların deşarjı ve asetil kolin salınımı, kas liflerinde aksiyon potansiyeli oluşturur. **Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum hücre içine** salınır. Hücre içinde artan kalsiyum, troponin C'ye bağlanır ve troponin konformasyonunda değişikliğe neden olur. Sonuç olarak aktin ve myozin arasında çapraz bağlar oluşur.

5. Sinir dokusunda polarizasyonu sağlayan enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2004)

A) Kolin asetiltransferaz
B) Asetilkolin esteraz
C) Na+-K+ ATPaz
D) F1-ATPaz
E) Glutamat dekarboksilaz

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, Na^+, K^+ - ATPaz enziminin temel bir fonksiyonunun bilinmesidir.

- **N^{a+}, K^+-ATPaz;** plazma membranına yerleşmiştir. Hücre içinde düşük sodyum ve yüksek potasyum konsantrasyonu bu enzimle (**Na^+, K^+ - ATPaz**) ile sürdürülür.
- Ozmotik dengenin sağlanması, hücrenin elektriksel olarak uyarılabilmesi (polarizasyonu), glukoz ve amino asitlerin bağırsaktan emilimi ve hücre içi metabolik olaylar için potasyum temini bu pompa ile sağlanır.
- **Böbrek** ve **beyin hücreleri sentezledikleri ATP'nin yaklaşık %70'ini bu pompa ile kullanır.** Na^+, K^+ - ATPaz ile ATP'nin hidrolizinden elde edilen enerji ile iki potasyum molekülü ile 3 sodyum ters yönde yer değiştirir.

KOAGÜLASYON ve PIHTILAŞMA

1. Pıhtılaşma sonucu oluşan fibrini eriten ve fibrinolitik sistemde bulunan faktör aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1991)

A) Trombin
B) Tromboplastin
C) Plazmin
D) Protrombin
E) Prokonvertin

Doğru cevap: C

Soruda, plazmimin fonksiyonunun bilinmesi istenmektedir.

- **Pıhtılaşma sistemi** normal olarak fibrin pıhtılarının devamlı meydana getirildikleri ve çözündükleri dinamik bir denge durumundadır.
- Fibrin ve fibrinojeni yıkmaktan başlıca sorumlu bir **serin proteaz** olan **plazmin**, inaktif zimojeni olan plazminojen formunda dolaşıma katılır ve fizyolojik koşullarda sıvı fazında oluşan ufak miktardaki plazminler bile hızlı etkili plazmin inhibitörü olan, **alfa-2 antiplazmin** tarafından süratli olarak inaktive edilirler.
- Oluşan plazmin fibrine bağlı iken **alfa-2 antiplazmin**den korunduğu için, plazminojen, fibrinojen ve fibrinin her ikisine de bağlanır ve pıhtılar oluştukça bunların yapısına dahil olarak bunların parçalanmasını sağlar.

2. Fibrin monomerlerini polimer hale getiren faktör hangisidir? (Nisan-1993)

A) F II
B) F Va
C) F XIIIa
D) F VIIIa
E) F Xa

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyonlarının bilinmesidir.

- **Fibrinojeni fibrin monomerlerine çeviren trombin, aynı zamanda faktör XIII'ü de faktör XIIIa'ya çevirerek fibrin monomerlerinin polimer haline gelmesini sağlar.**
- Bu faktör (faktör XIIIa), **glutaminin karboksil grupları** ile lizinin alfa-amino grupları arasında peptit bağları oluşturarak fibrin moleküllerinin kovalan biçimde çapraz bağlanmalarını sağlayan, böylece proteolize karşı direnci artmış daha stabil bir fibrin pıhtısı açığa çıkaran oldukça spesifik bir transglutaminazdır.

"Koagülasyonda rol oynayan proteinlerin temel fonksiyonları" başlıklı tabloya bakınız.

3. Aşağıdaki faktörlerden hangisi fibrin monomerleri arasında bağ oluşumunu katalizler? (Eylül-1997)

A) Faktör I
B) Faktör II
C) Faktör V
D) Faktör XII
E) Faktör XIII

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyonlarının bilinmesidir.

- **Faktör XIIIa, fibrin monomerleri arasında çapraz bağ yaparak fibrin polimerini stabilize eder. Faktör XIII eksikliği** çok ender görülür. Hastalar, umblikal kordun kesilmesi ya da sünnetten sonra tanı alırlar. Yara iyileşmesi gecikmiştir. Erkeklerde infertilite, kadınlarda düşük riski yüksektir. İntraserebral kanama görülebilir. İzoniazid de Faktör XIII eksikliğini taklid edebilir.

4. Hemofili B'de aşağıdaki faktörlerden hangisi <u>eksiktir</u>? (Nisan-1998)

A) Faktör IX
B) Faktör VIII
C) Faktör X
D) Faktör XI
E) Faktör V

Doğru cevap: A

Soruda, pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyonlarının bilinmesi istenmektedir.

Proteinler

- **Faktör IX eksikliği, hemofili B (Christmas hastalığı)** olarak bilinir. **X'e bağlı** resesif geçiş gösterir. **Hemofili A'da** eksik olan **Faktör VIII'dir.**

5. Pıhtılaşmada rol oynamayan aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1998)

A) Trombin
B) Kalsiyum
C) Fibrinojen
D) Plazmin
E) Anti hemofilik faktör

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyonlarının bilinmesidir.

- Trombini oluşturan pıhtılaşma mekanizması birbiriyle ilişkili 2 ayrı yoldan meydana gelir.
- **Ekstrensek yol;** VII, X, V, III, II, I'dir.
- **İntrensek yol;** XII, XI, IX, VIII, V, X, II ve I'dir.
- **FXIII oluşmuş pıhtının stabilizasyonunu** sağlar.
- **Plazmin, fibrinden fibrin yıkım ürünleri oluşmasını sağlar.**

6. Aşağıdakilerden hangisinin fibrin yıkımını arttırıcı etkisi yoktur? (Nisan-2004)

A) Plazmin
B) Doku plazminojen aktivatörü (t-PA)
C) Antitrombin III
D) Ürokinaz
E) Streptokinaz

Doğru cevap: C

Soruda, fibrin yıkımında rol alan faktörlerin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Fibrinolitik sistem,** pıhtının eritilmesini kapsar. Oluşan pıhtı plazmin tarafından parçalanır. Bu sistemde yer alan bileşikler, **Plazmin, t-PA, ürokinaz** ve **streptokinazdır.**

7. Fibrinojendeki fibrinopeptitlerde bulunan ve fibrinojenin fibrin gibi agregat oluşturmasını engelleyen yapılar aşağıdakilerin hangisinde verilmiştir? (Nisan-2008)

A) Lizin, Arjinin
B) Asparajin, Glutamin
C) Disülfit bağları
D) Oligosakkarit yapılar
E) Aspartat, glutamat ve tirozin sülfatlar

Doğru cevap: E

Bu soru Nisan 2008 biyokimya soruları içindeki en zor sorulardan bir tanesidir. Soruda, fibrinojenin negatif yükünden sorumlu etkenler sorgulanmaktadır.

- **Fibrinojen; suda çözünen bir plazma glikoproteinidir.** Disülfit köprüleriyle birbirine kovalan olarak bağlanmış, birbirinin aynı olmayan **üç çift polipeptit zincirinden oluşur.** Zincirlerin amino uç sonlanmalarında yer alan ve sırasıyla fibrinopeptit A ve B adı verilen Aα ve Bβ zincirlerinin A ve B bölümleri, **aspartat** ve **glutamat** kalıntılarının varlığı ayrıca fibrinopeptit B'de alışılmadık bir **tirozin O-sülfatın bulunmasından ötürü fazla miktarda eksi yük taşır.**
- Bu eksi yükler, fibrinojenin plazmada çözünürlüğüne katkıda bulunur ve fibrinojen molekülleri arasında elektrostatik itme oluşturarak bunların kümelenmesinin önlenmesine de yardım eder.

8. Aşağıdaki antikoagülanlardan hangisi, etkisini antitrombinin aktivitesini arttırarak gösterir? (Nisan-2009)

A) Sitrat
B) Kumarin
C) Heparin
D) EDTA
E) Okzalat

Doğru cevap: C

Bu soruda ilk bakışta sitrat, EDTA ve okzalat etkilerini kalsiyum bağlayarak yaptıkları için yani aynı mekanizmayı kullandıkları için elenebilir. Böylelikle bu 3 seçenek yanıt olamaz.

Diğer bir seçenek olan Kumarin ise K vitamini üzerinden etkidir. Kumarin bileşenleri arasında dikumarol, tromekzan, kumadin, siklokumarol sayılabilir. Geriye zaten tek seçenek kalıyor.

- **Heparin;** bir mukoitin polisülfürik asittir ve sodyum, potasyum, lityum ve amonyum tuzları şeklinde bulunmaktadır.

  Trombini nötralize eden antitrombin III'ün etkisini hızlandırır ve fibrinojenden fibrin oluşumunu önler.
- **EDTA;** koagülasyon için gerekli olan **kalsiyum ile kompleks oluşturan şelatlayıcı bir maddedir.** Disodyum, dipotasyum veya tripotasyum tuzları kullanılır. EDTA pıhtılaşma mekanizmasında koşul olan kalsiyumla bağlanarak koagülasyonu engeller.
- **Sitrat; koagülasyon amacıyla** kullanılmaktadır. Etkisi kalsiyum eklenerek geri döndürülebilmektedir. Sitrat **kalsiyumu şelatladığı için, kalsiyum ölçümünde** antikoagülan olarak **kullanılması uygun değildir.**
- **Okzalat;** sodyum, potasyum, amonyum ve lityum tuzları kalsiyum iyonları ile zor çözünen kompleksler oluşturarak, **kanın pıhtılaşmasını önlerler.**

9. Pıhtılaşma sürecinde aşağıdaki basamakların hangisinde trombinin etkisi yoktur? (Nisan-2013)

A) Fibrinojenin fibrine dönüşümü
B) Faktör V'in faktör Va'ya dönüşümü
C) Faktör VIII'in faktör VIIIa'ya dönüşümü
D) Plazminojenin plazmine dönüşümü
E) Protein C'nin protein Ca'ya dönüşümü

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, koagülasyonda görev alan trombinin bazı temel etkilerinin bilinmesidir.

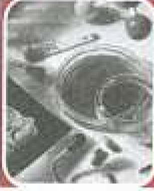
Proteinler

Koagülasyonda rol oynayan proteinlerin temel fonksiyonları	
Serin proteazların zimojenleri	
Faktör XII	Damar hasarı bölgesinde negatif yüklü yüzeye bağlanır; yüksek molekül ağırlıklı kininojen ve kallikrein tarafından aktive edilir.
Faktör XI	Faktör XIIa tarafından aktive edilir.
Faktör IX	Ca^{+2} varlığında faktör XIa tarafından aktive edilir.
Faktör VII	Ca^{+2} varlığında **trombin tarafından aktive edilir.**
Faktör X	Tenaz kompleksi (Ca^{+2}, faktör VIIIa ve IXa) ve doku faktörü ve Ca^{+2} varlığında faktör VIIIa tarafından aktive olmuş trombositlerin yüzeyinde aktive olur.
Faktör II	Protrombin, trombositlerin yüzeyinde protrombinaz kompleksi (Ca^{+2}, faktör Va ve Xa) tarafından trombine çevrilerek aktive olur. (Faktör II, VII, IX ve X; gama-karboksiglutamat içeren zimojenlerdir.)
Kofaktörler	
Faktör VIII	**Trombin tarafından aktive edilir**; faktör VIIIa, faktör IXa tarafından faktör X'un aktivasyonunda bir kofaktördür.
Faktör V	**Trombin tarafından aktive edilir**; faktör Va, faktör Xa tarafından protrombinin aktivasyonunda kofaktördür.
Doku faktörü (Faktör III)	Hasarlı veya uyarılmış endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir glikoproteindir; faktör VIIa için bir kofaktör olarak fonksiyon görür.
Fibrinojen	
Faktör I	Fibrinojen, fibrin pıhtısı oluşturmak üzere trombin tarafından fibrine çevrilir.
Tiyol bağımlı transglutaminaz	
Faktör XIII	Ca^{+2} varlığında trombin tarafından aktive edilir, kovalent çapraz bağlarla fibrin pıhtısını stabilize eder
Düzenleyici proteinler	
Protein C	Trombomoduline bağlı **trombin** tarafından aktive **protein Ca**'ya çevrilir; sonra faktör VIIIa ve Va'yı parçalar
Protein S	Protein C'nin kofaktörü olarak fonksiyon görür; her iki protein de Gla (gamakarboksiglutamat) artıkları içerir
Trombomodulin	Endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir proteindir; trombine bağlanarak protein C'yi aktive eder

- **Protrombin**, tek zincirli **bir glikoprotein** olup karaciğer tarafından sentezlenir. Protrombin, **faktör Va faktör Xa**, **Ca^{+2}**, **fosfolipitler**den oluşan **protombinaz kompleksi** tarafından **trombine dönüştürülür**. Trombin, protrombinaz kompleksi tarafından oluşturulan bir serin proteazdır.
- **Fibrinojenin fibrine** dönüşümü **trombin** tarafından katalizlenir. Fibrinojeni suda çözünmeyen fibrin haline getirir. **Trombin** ayrıca **faktör XIII'ü faktör XIIIa** haline çevirir. **Trombinin** az bir kısmı **faktör V** ve **VIII'i aktive** ederek **protrombinin trombine dönüşümüne katkıda** bulunur. **Trombin** endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir gli- koprotein olan **trombomodülin** ile **birleşir**. Oluşan kompleks **protein C**'yi **protein Ca**' ya çevirerek **aktifler**.
- **Fibrin pıhtıları**, plazmin tarafından çözülür. **Plazmin**, fibrin ve fibrinojenin yıkımından sorumlu olup, dolaşımda inaktif zimojen olan **plazminojen** halinde bulunur. Yaralanma veya stres durumlarında damar endotelinden dolaşıma salınan **doku plazminojen aktivatörü (t-PA)**, bir serin proteaz olup, fibrine bağlanmadıkça katalitik olarak inaktiftir.
- **t-PA** fibrine bağlanınca, pıhtı içindeki **plazminojen plazmine dönüşür**.
- **Ürokinaz**, **rekombinant olarak üretilen t-PA** ve **streptokinaz** pıhtıyı eritmek amacıyla kullanılan **diğer plazminojen aktivatörleridir**.

"Koagülasyonda rol oynayan proteinlerin temel fonksiyonları" başlıklı tabloya bakınız.

Proteinler



NÜKLEİK ASİTLER

PÜRİN VE PRİMİDİNLER

1. De-novo pürin halkası sentezinde aşağıdakilerden hangisi sadece karbon vericisi olarak kullanılır? (Nisan-2016 Orijnal)

A) N^5 –Metil tetrahidrofolat
B) Aspartat
C) Glutamin
D) Glisin
E) N^{10}-Formil tetrahidrofolat

Doğru cevap: E

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Aşağıdakilerden hangisi pürin bazlarının sentezinde yer almaz?** (Nisan-2002, Nisan-2016 BENZERİ)
>
> A) Glisin
> B) N10 Formil tetrahidrofolat
> C) Glutamin
> D) Aspartat
> E) Alanin
>
> *Doğru cevap: E*

Soruda, pürin nükleotit sentezine katılan bileşikler sorulmaktadır. Bu kapsamda pürin bazlarının sentezinde azot ve karbon kaynağı olan bileşikler ileride de soru sorulmaya aday önemli bir başlıktır.

- Pürin halkasının atomları amino asitler **(aspartik asit, glisin** ve **glutamin), CO_2** ve **tetrahidrofolat (THF)** gibi bileşiklerden gelir.
- Pürin halkası, daha önceden sentezlenmiş olan riboz-5-fosfata karbon ve azot atomlarının katıldığı bir dizi reaksiyon sonucu oluşur.
- **Pürin halkası;**
  - ✓ **Aspartat** (N-1 atomu)
  - ✓ **Glutamin** (N-3 ve N-9 atomları)
  - ✓ **N^{10} Formil tetrahidrofolat** ve **N^5, N^{10} Metilen tetrahidrofolat** (C-2 ve C-8 atomları)
  - ✓ **CO_2** (C-6 atomu)
  - ✓ **Glisin**den (C-4, C-5 ve N-7 atomları) kaynaklanır (Şekil).



Pürin halka yapısı

2. Aşağıdakilerden hangisi insanda arjinin amino asidinden üretilebilen maddelerden biri değildir? (Nisan-2017 Orijinal)

A) Ornitin
B) Nitrik oksit
C) Kreatin
D) Sitrülin
E) Pürin nükleotitler

Doğru cevap: E

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Arjinin amino asidi ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?** (Nisan-2017 BENZERİ)
>
> A) Bazik bir amino asittir.
> B) Pürin nükleotit sentezinde azot ve karbon kaynağıdır.
> C) Arjininin nitrik oksit sentaz ile reaksiyonunda nitrik oksit ve sitrülin sentezlenir.
> D) Arjininin arjinaz enzimi ile reaksiyonunda üre ve ornitin sentezlenir.
> E) Kreatin sentezi arjininin guanido grubunu glisine aktarması ile başlar.
>
> *Doğru cevap: B*

Soruda, arjinin amino asidinin rol aldığı reaksiyonlar ayrıntısı ile sorgulanmakla birlikte, bu soruyu yapabilmek için de pürin nükleotit sentezine katılan moleküllerin bilinmesi yeterlidir.

- **Arjinin amino asidi;**
  - ✓ Yan zincirinde fazladan bir amino grubu olduğu için **bazik** bir amino asittir.
  - ✓ Fizyolojik pH'da **pozitif yüklü** bulunur ve **hidrofiliktir.**
  - ✓ Yan zincirinde pozitif yüklü **guanidyum** grubu bulunur.
  - ✓ Nutrisyonel olarak **yarı esansiyeldir.**
  - ✓ Karaciğerde arjinaz enzimi ile parçalanarak **üre** ve **ornitin** açığa çıkar. **Ornitin,** glutamata okside olan glutamat semialdehite transamine olur. Ornitin metabolizmasındaki bir defekt sonucu plazma ornitin düzeyleri yükselir, **retinanın "Gyrate" atrofisi** gelişir.
  - ✓ Nitrik oksit sentaz enzimi aracılığıyla arjininden oluşan ürünler **nitrik oksit** ve **sitrülindir.**
  - ✓ **Kreatin** sentezinde **glisin**, **arjininin guanidyum grubu** ve **S-adenozil metionin** (SAM)'in metil grubundan üretilir. Glisin böbrekte, arjininle birleşerek ornitin ve guanidinoasetat oluşur. Guanidinoasetat, karaciğerde SAM tarafından **metillenir** ve **kreatin** oluşur.

✓ Arjininden ayrıca **spermin**, **spermidin** ve **putresin** de sentezlenebilir.

- **Pürin nükleotitlerin de-novo sentezinde** rol alan amino asitler **aspartat**, **glutamin** ve **glisin**dir.

3. Aşağıdakilerden hangisi pürin halkasının sentezine hem karbon hem de azot vericisi olarak katılır? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Aspartat
B) Glutamat
C) Glutamin
D) Glisin
E) N^{10}-formil tetrahidrofolat

Doğru cevap: D

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Pürin halka yapısında karbon kaynağı olanlar aşağıdakilerden hangisidir?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) Glisin, karbondioksit ve N^{10} formil tetrahidrofolat
> B) Aspartat, glutamin ve karbondioksit
> C) Glutamin, aspartat ve glisin
> D) Glutamin, karbondioksit ve N^5 N^{10} metilen tetrahidrofolat
> E) Asparajin, glutamat ve N^{10} metilen tetrahidrofolat
>
> *Doğru cevap: A*

Amino asitleri sadece proteinlerin sentezine katılan bileşikler olarak düşünmek yanlış olur. Organizmada amino asit türevi birçok bileşik bulunmaktadır. Nükleik asitlerin temel bileşeni olan pürin ve pirimidin baz yapısında bulunan bileşenler mutlaka sorgulanmayı hak eden bilgiler arasındadır. Sorunun amacı pürin halka yapısında bulunan bileşiklerden kimin hangi atoma katkısının olduğunun bilinmesidir.

- Adenin ve guanin pürin bazlarıdır.
- Pürin halkasının atomları amino asitler **(aspartik asit, glisin ve glutamin)**, CO_2 ve **tetrahidrofolat (THF)** gibi bileşiklerden gelir.
- Pürin halkası, daha önceden sentezlenmiş olan riboz-5-fosfata karbon ve azot atomlarının katıldığı bir dizi reaksiyon sonucu oluşur.
- **Pürin halka yapısına hem karbon hem azot vericisi olan glisindir.**
- Aspartat ve glutaminden sadece azotlar gelirken, CO_2 ve THF formlarından da sadece karbonlar gelmektedir.
- **Pürin halkasının;**
  ✓ C-4, C-5 ve N-7 atomları glisinden
  ✓ N-1 atomu aspartattan
  ✓ N-3 ve N-9 atomları glutaminden
  ✓ C-2 ve C-8 atomları N^{10} formil-THF ve N^5-N^{10} metilen THF'den
  ✓ C-6 atomuda CO_2'den kaynaklanır.

"Pürin halka yapısı" başlıklı şekile bakınız.

4. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi pürinlerin biyosentezini inhibe etmez? (Nisan-2007)

A) Vidarabin
B) 6-merkaptopürin
C) Sülfonamitler
D) Folat analogları
E) Azaserin

Doğru cevap: A

Soruda pürin nükleotit sentezi üzerinde inhibisyon yapıcı maddeler sorgulanmaktadır.

Pürin Sentezinde İnhibitörler:

- Bazı pürin sentez inhibitörleri hızla bölünen mikroorganizmaların çoğalmalarını inhibe eder.
  ✓ Örneğin; para-amino benzoik asit (PABA) analoğu olan **sülfonamitler, dihidropteroat sentetazı** inhibe ederek **PABA**'dan **folik asit oluşumu**nu dolayısıyla **pürin sentezini inhibe ederler.**
  ✓ Folik asit analoğu olan **metotreksat** ise **dihidrofolat redüktazı inhibe** eder. Metotreksat pürin nükleotit sentezini engeller. Böylece DNA ve RNA oluşumunu önleyerek, kanserin yayılmasını farmakolojik olarak kontrol eder.
  ✓ **Pürin sentezini inhibe** eden maddeler, **insan dokuları** için çok **toksiktir.**
  ✓ **Tümör hücrelerine ek olarak**, fetüs gibi hızlı büyüyen dokularda veya kemik iliği, deri, gastrointestinal yollar veya saç follikülleri gibi normalde **hızla çoğalan hücrelerde** bu **etki görülür.** Bu nedenle kanser hücrelerinin çoğalmasını yavaşlatmak amacıyla kullanılan inhibitörler, aynı zamanda normal hücrelerin replikasyonunu da etkilerler. Buna bağlı olarak anemi, pullu-kepekli deri, gastrointestinal bozukluklar ve saç dökülmesi görülebilir.
- **Diğer pürin sentez inhibitörleri:**
  ✓ **Azaserin** (glutamin analoğu)
  ✓ **Diazanorlösin**
  ✓ **Merkaptopürin** (hipoksantin analoğu)
  ✓ **İMP dehidrojenaz inhibitörü** olan **mikofenolik asit**

5. Aşağıdakilerden hangisinin pürin nükleotidlerinin *de-novo* sentezinin kontrolünde düzenleyici rolü yoktur? (Eylül-2016 Orijinal)

A) AMP
B) GDP
C) CMP
D) ADP
E) GMP

Doğru cevap: C

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Aşağıdakilerden hangisi bir pürin nükleotit değildir?** (Eylül 2016 BENZERİ)
>
> A) Adenozin difosfat
> B) Guanozin difosfat
> C) Sitidin monofosfat
> D) Deoksi- adenozin monofosfat
> E) Deoksi-guanozin monofosfat
>
> *Doğru cevap: C*

Nükleik Asitler

Sorunun amacı, pürinlerin de-novo sentezi ve pürin nükleotitlerinin isimlerinin bilinmesidir.

- **DNA ve RNA'da bulunan bazlar;**
  - ✓ Pürin bazları ortak olup bunlar **adenin (A)** ve **guanindir (G).**
  - ✓ Pirimidin bazlarından **sitozin (C)** hem DNA, hem de RNA da bulunur. Ancak ikinci pirimidin bazları farklıdır.

    DNA'da timin (T) bulunurken, **RNA'da urasil (U)** bulunur. **Seçeneklerdeki CMP primidin nükleotitdir.**
- **De-novo pürin sentezi;**
  - ✓ Riboz-5-fosfat ve ATP'den, **PRPP sentetaz** (Riboz fosfat pirofosfokinaz) enziminin katalizlediği reaksiyon ile **5- fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP)** sentezlenir.
  - ✓ Bu enzimin aktivasyonu pürin sentezinin hızlanmasına, dolayısı ile ürik asit oluşumunu artmasına neden olmaktadır.
  - ✓ Bu enzimi **riboz-5-fosfat** ve **inorganik fosfat (Pi) aktive** ederken, **pürin nükleozit -di** ve **–trifosfatlar (ADP, GDP, ATP, GTP) inhibe** ederler.
  - ✓ PRPP'da bulunan şeker birimi ribozdur. Nükleotitlerin sentezinde, önce ribonükleotitler oluşur, sonra gerekiyorsa indirgenme ile deoksiribonükleotitler meydana gelir.
  - ✓ PRPP enzim aktivitesinde artış **"Gut hastalığına"** neden olmaktadır.
  - ✓ **5'-Fosforibozilamin sentezi, pürin nükleotitlerin biyosentezinde düzenleyici** basamaktır.
  - ✓ Daha sonra bir dizi reaksiyonla **inozin monofosfata (İMP) oluşur.**
  - ✓ **İMP,** de-novo pürin sentezinde **ilk oluşan nükleotit** olup, **bütün pürin nükleotitlerin "kaynağı"** olarak kabul edilir.
  - ✓ Pürin nükleotitlerin biyosentezinde 5-fosforibozilaminden sonra gelen dokuz reaksiyon sonucunda İMP sentezlenir. Bu yolda enerji, dört tane ATP molekülünden sağlanır. **İMP** aynı zamanda **pürin sentezinde son ortak nükleotit**tir. İMP, daha sonra AMP veya GMP'ye dönüşür. Bu nükleotitlerde kinaz enzimleriyle difosfat içeren formlarına dönüşürler. Her bir ürün **(AMP ve GMP) negatif feedback inhibisyonla** IMP'den kendi sentezini regüle eder.
- **CMP bir pirimidin nükleotit olup pürin nükleotit sentezinin regülasyonunda rolü yoktur.**

6. Aşağıdakilerden hangisi pürin nükleotitlerinin hem de-*novo* sentezi, hem de salvage yolunda kullanılır? (Nisan-2017 Orijinal)

A) 5-Fosforibozil-1-pirofosfat
B) Tiyoredoksin
C) Adenilosüksinat
D) Karbamoil fosfat
E) N^{10}-Formil tetrahidrofolat

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi;

I. Üre döngüsü
II. De-novo pürin sentezi
III. Porfirin sentezi
IV. Pürin salvaj yolu
V. Pirimidin sentezi

5- Fosforibozil-1-pirofosfatın rol aldığı metabolik aktiviteler aşağıdaki seçeneklerden hangisinde doğru olarak verilmiştir? (Nisan-2017 BENZERİ)

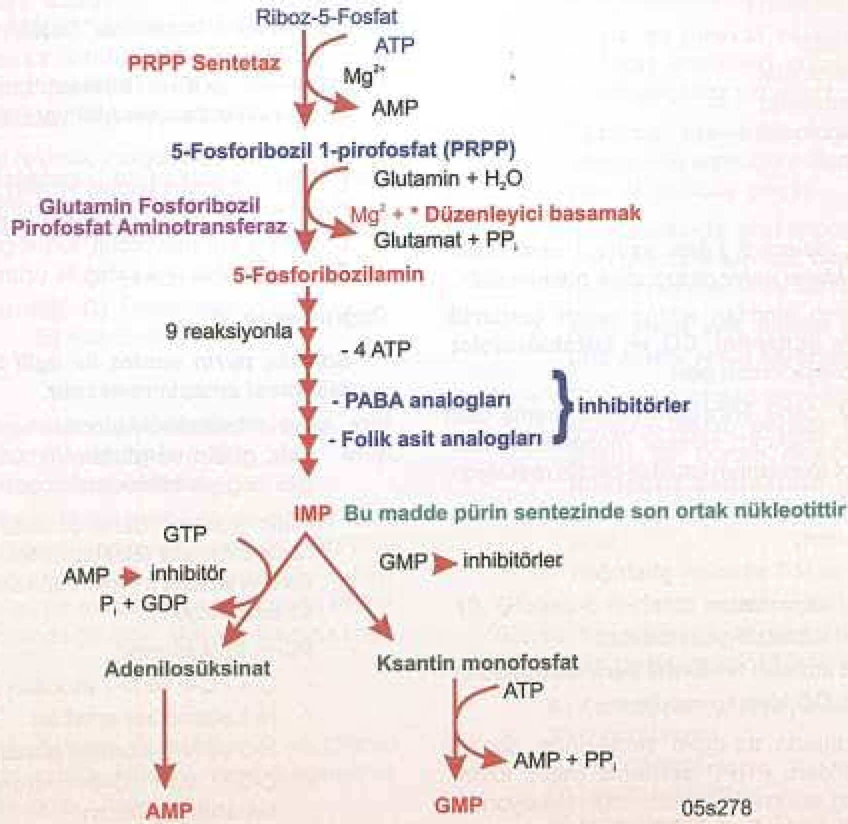
A) I B) III C) I, III D) III, V E) II, IV, V

Doğru cevap: E

Pürin nükleotitleri hem DNA hem de RNA yapısı için gereklidir. Pürin nükleotitlerin halka yapısı sıfırdan (de-novo) sentezlenebildiği gibi pürin kurtar yolundan da (salvage yolu) elde edilebilir. Soruda, her iki yolda da kullanılan ortak maddenin bilinmesi istenmektedir.

- **5-Fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP);**
  - ✓ Riboz-5-fosfat ve ATP'den **PRPP sentetaz** (riboz fosfat pirofosfokinaz) enzimi aracılığıyla sentezlenir.
  - ✓ Bu enzim riboz-5-fosfat ve inorganik fosfat ile aktive, AMP, ADP, GMP ve GDP ile inhibe olur.
  - ✓ Pürin nükleotitlerinin de-novo sentezinde glutaminden bir amino grubu PRPP'ye aktarılarak fosforibozilamin oluşumunu katalizleyen enzim PRPP glutamil aminotransferazdır. Bu basamak pürin nükleotitlerin sentezinde düzenleyici basamaktır.
  - ✓ Daha sonra bir dizi reaksiyonla **inozin monofosfata (İMP)** oluşur (Şekil).
  - ✓ **İMP,** de-novo pürin sentezinde **ilk oluşan nükleotit** olup, bütün pürin nükleotitlerin "kaynağı" olarak kabul edilir.
  - ✓ Hücresel nükleik asitlerin normal turnoveri sonucu ortaya çıkan pürinler yıkılmak üzere iken tekrar nükleozit monofosfatlara dönüşebilirler ve vücutta kullanılabilirler. Bu pürinlerin sentezinde "yan yol"dur. Bu yola **salvaj** veya **kurtarma yolu** da denilmektedir.
  - ✓ Yan yolda iki enzim görev yapar;
    - **Adenin fosforibozil transferaz** (APRT)
    - **Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz (HGPRT)** (Şekil)
    - Her iki enzim de riboz-5-fosfat grubunu PRPP'den alırlar.
  - ✓ Yukarıdaki bilgilerden de anlaşılacağı üzere pürin nükleotitlerin hem de-novo sentezinde hem de salvaj yolunda ve pirimidin sentezinde PRPP kullanılır.
- **Tiyoredoksin proteini;**
  - ✓ Ribonükleotid redüktaz enziminin işlev görebilmesi için gerekli olan indirgeyici bir ajandır.
  - ✓ Ribonükleotid redüktaz; **nükleozit difosfatları** (ADP, GDP, CDP ve UDP) özgün olarak **deoksi şekillerine**; dADP, dGDP, dCDP ve dUDP indirger.

Nükleik Asitler



De-novo pürin sentezi

✓ **Tiyoredoksinin** işlev görebilmesi için, **indirgenmiş** şekline dönmesi gereklidir. Burada **İndirgeyici güç olarak NADPH+H** kullanılır ve **bu reaksiyonu tiyoredoksin redüktaz** enzimi düzenler.

• **Adenilosüksinat;**

✓ İMP'den adenilosüksinat sentetaz aracılığıyla sentezlenir.

✓ İMP'den AMP sentezlenirken oluşan bir ara bileşiktir.

✓ Pürin nükleotitlerinin de novo sentezinde rol alır.

• **Karbomil fosfat;**

✓ Pirimidin biyosentezi sırasında **glutamin** ve CO_2'den hız kısıtlayıcı bir enzim olan **karbamoil fosfat sentetaz** (KPS) **II** aracılığı ile sitozolde oluşan bir ara üründür.

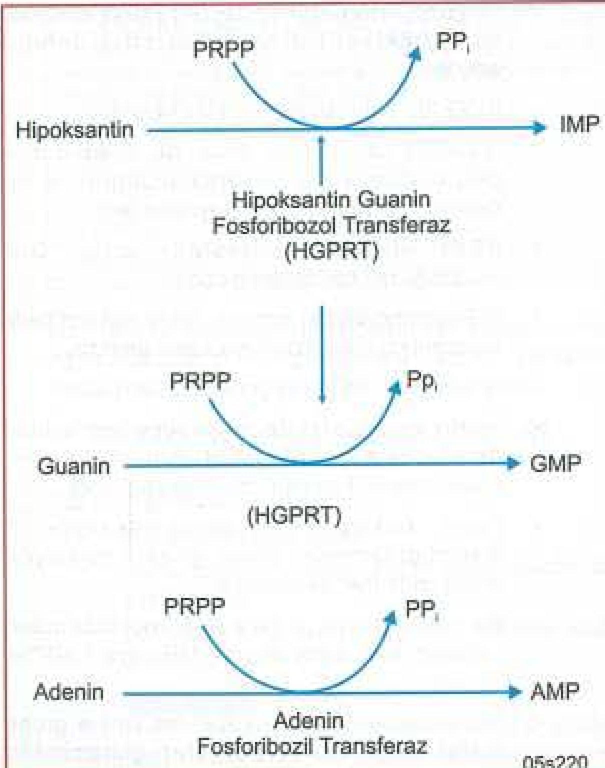
✓ Pirimidin nükleotidlerinin de novo sentezinde kullanılır.

• **N^{10}-formil-tetrahidrofolat;**

✓ Pürin halka yapısında bulunan iki numaralı karbon (C2) atomunun kaynağıdır.

✓ Sadece de-novo pürin sentezi esnasında kullanılır.

"De-novo pürin sentezi" ve ***"Pürin sentezinde yan yol"*** başlıklı şekillere bakınız.



Pürin sentezinde yan yol

Nükleik Asitler

7. De-novo pürin nükleotit biyosentezi sırasında tam olarak oluşan ilk nükleotit aşağıdakilerden hangisidir? (Mayıs-2011)

A) İnozin monofosfat
B) Guanozin monofosfat
C) Adenozin monofosfat
D) Ksantozin monofosfat
E) Adenilosüksinat

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, de-novo pürin sentezi esnasında görülen basamakların neler olduğunun bilinmesidir.

- Pürin halkasının atomları amino asitler **(aspartik asit, glisin** ve **glutamin)**, CO_2 ve **tetrahidrofolat** gibi değişik bileşiklerden gelir.
- Pürin halkası, daha önceden sentezlenmiş olan riboz-5-fosfata (Bakınız; Heksoz monofosfat yolu) karbon ve azot atomlarının katıldığı bir dizi reaksiyon sonucu oluşur.
- **Pürin halkasının;**
  - ✓ C-4 - C-5 ve N-7 atomları **glisin**den
  - ✓ N-1 atomu **aspartat**tan
  - ✓ N-3 ve N-9 atomları **glutamin**den
  - ✓ C-2 ve C-8 atomları N^{10} **formil tetrahidrofolat**tan
  - ✓ C-6 atomu CO_2'den kaynaklanır.
- Pürin nükleotitlerin de-novo sentezinde riboz-5-fosfat ve ATP'den, **PRPP sentetaz** (riboz fosfat pirofosfokinaz) enziminin katalizlediği reaksiyon ile **5-fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP)** sentezlenir.
  - ✓ Bu enzimin **aktivasyonu pürin sentezinin hızlanmasına,** dolayısı ile **ürik asit** oluşumunu artmasına neden olmaktadır.
  - ✓ Bu enzimi **inorganik fosfat (Pi) aktive ederken,** pürin **nükleotit di** ve **trifosfatları inhibe** ederler.
  - ✓ PRPP'da bulunan şeker birimi ribozdur.
  - ✓ Nükleotit sentezinde, önce **ribonükleotitler** oluşur, sonra gerekiyorsa indirgenme ile **deoksiribonükleotitler** meydana gelir.
  - ✓ **PRPP enzim aktivitesinde artış "Gut hastalığına"** neden olmaktadır.
  - ✓ 5'-Fosforibozilamin sentezi, pürin nükleotitlerin biyosentezinde **düzenleyici basamaktır.**
- Daha sonra bir dizi reaksiyonla **İMP** oluşur;
  - ✓ İnozin monofosfat de-novo pürin sentezinde **ilk oluşan pürin nükleotit** olup, bütün pürin nükleotitlerin "kaynağı" olarak kabul edilir.
  - ✓ Pürin nükleotitlerin biyosentezinde 5-fosforibozilaminden sonra gelen 9 reaksiyon sonucunda İMP sentezlenir.
  - ✓ Bu yolda enerji, 4 tane ATP molekülünden sağlanır. İMP, daha sonra AMP veya GMP'ye dönüşür.
  - ✓ İnozin monofosfat asparttan bir amino grubu alarak **adenozin monofosfat**, glutaminden bir amino grubu alarak **guanozin monofosfat** oluşur.
  - ✓ **Adenilosüksinat** adenozin monofosfat sentezinde oluşan bir ara bileşiktir.

"De-novo pürin sentezi" başlıklı şekile bakınız.

8. De-novo pürin nükleotitlerinin sentezi için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır? (Eylül-2011)

A) Glutamin analogları, sentezi inhibe eder.
B) Riboz-5-fosfat yapıya en son katılır.
C) Glisin, öncül bileşiklerden biridir.
D) Formil tetrahidrofolat, formil grubunu verir.
E) Pürin halkasına sahip ilk ürün inosin monofosfattır.

Doğru cevap: B

Soruda, pürin sentez ile ilgili temel bazı bilgilerin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Pürin halkasının atomları amino asitler **(aspartik asit, glisin** ve **glutamin)**, CO_2 ve **tetrahidrofolat** gibi değişik bileşiklerden gelir.
- Pürin halkası, daha önceden sentezlenmiş olan riboz-5-fosfata (Bakınız; Heksoz monofosfat yolu) karbon ve azot atomlarının katıldığı bir dizi reaksiyon sonucu oluşur.
- **Pürin halkasının;**
  - ✓ C-4 - C-5 ve N-7 atomları **glisin**den
  - ✓ N-1 atomu **aspartat**tan
  - ✓ N-3 ve N-9 atomları **glutamin**den
  - ✓ C-2 ve C-8 atomları N^{10} **formil tetrahidrofolat**tan
  - ✓ C-6 atomu CO_2'den kaynaklanır.

Pürin nükleotitlerin de-novo sentezinde;

- ✓ Riboz-5-fosfat ve ATP'den, **PRPP sentetaz** (riboz fosfat pirofosfokinaz) enziminin katalizlediği reaksiyon ile **5- fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP)** sentezlenir.
- ✓ Bu enzimin **aktivasyonu pürin sentezinin hızlanmasına,** dolayısı ile **ürik asit** oluşumunu artmasına neden olmaktadır.
- ✓ Bu enzimi **inorganik fosfat (Pi) aktive ederken,** pürin **nükleotit di** ve **trifosfatları inhibe** ederler.
- ✓ PRPP'da bulunan şeker birimi ribozdur.
- ✓ Nükleotit sentezinde, önce **ribonükleotitler** oluşur, sonra gerekiyorsa indirgenme ile **deoksiribonükleotitler** meydana gelir.
- ✓ **PRPP enzim aktivitesinde artış " Gut hastalığına"** neden olmaktadır.
- ✓ 5'-Fosforibozilamin sentezi, pürin nükleotitlerin biyosentezinde **düzenleyici basamaktır.**

- Daha sonra bir dizi reaksiyonla **İMP** oluşur. İnozin monofosfat de-novo pürin sentezinde **ilk oluşan pürin nükleotit** olup, bütün pürin nükleotitlerin "kaynağı" olarak kabul edilir.
- Bazı **pürin sentez inhibitörleri** hızla bölünen mikroorganizmaların çoğalmalarını inhibe ederler.

✓ **Örneğin;** PABA analoğu olan **sülfonamitler**, dihidropteroat sentetazı inhibe ederek PABA'dan folik asit oluşumunu dolayısı ile pürin sentezini inhibe ederler.

✓ Folik asit analoğu olan **metotreksat** dihidrofolat redüktazı inhibe eder. Diğer pürin sentez inhibitörleri; **azaserin** (glutamin analoğu), **diazanorlösin, merkaptopürin** ve **İMP dehidrojenaz inhibitörü** olan **mikofenolik asit**tir. Bunlar pürin nükleotit sentezini engeller, böylece DNA ve RNA oluşumunu önlerler.

9. Aşağıdaki hastalıkların hangisinde fosforibozil pirofosfat (PRPP) sentetaz enzim bozukluğu vardır? (Nisan-2004, Nisan-2006)

A) Gut B) Lesch-Nyhan sendromu
C) von Gierke hastalığı D) Ürolitiyazis
E) Ksantinüri

Doğru cevap: A

PRPP sentetaz enzim aktivitesinde artış gut hastalığının önemli nedenlerinden biri olup, soruda bu bilgi sorgulanmaktadır.

- Primer metabolik gutta problem genellikle fazla üretimdedir. Hiperüriseminin nedeninin, PRPP'ın aşırı üretimine bağlı olması muhtemeldir. Bu durum, X'e bağlı kalıtılan bir **mutasyon sonucunda PRPP sentetaz** enziminde görülen **aktivite artışına** bağlı olarak gelişir.
- **Gut Hastalığı:**
  - ✓ Gut, kanda üratların (hiperürisemi) ve idrarda ürik asidin arttığı kalıtsal veya kazanılmış olabilen bir grup hastalıktır.
  - ✓ Tüm klinik semptomlar üratların biyolojik sıvılarda düşük çözünürlüğü nedeni ile görülür.
  - ✓ Üratlar bir solüsyonda yüksek konsantrasyonda bulunduğu zaman hızla **monosodyum ürat monohidrat** oluştururlar.
  - ✓ **Tofüs** olarak bilinen kristallerin eklemler ve etrafında çökelmesi dokuda **steril bir inflamasyon** gelişimine neden olur.
  - ✓ Bu reaksiyon ağrı, kızarıklık, şişlik ve ısı artışına neden olur. Hastalık akut ataklar şeklinde gider ve özellikle **ayak baş parmağı metatarsofalengeal eklemi** tutulur.
  - ✓ Tofüsler aynı zamanda subkutan dokuda, kartilajda (örneğin; kulakta, kemikte ve böbreklerde) oluşmaktadır.

  Sıklıkla böbreklerde ürat taşları (ürolityazis) gelişir.
- **Lesch-Nyhan Sendromu:**
  - ✓ **Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz** (HGPRT) eksiktir.
  - ✓ Bu hastalarda; **hiperürisemi, zeka geriliği, nörolojik belirtiler, kendi kendine zarar verme** (sel mutilasyon) potansiyeli bulunmaktadır.
  - ✓ **Ürik asit üretimi artar** ve **idrarla atılır.**
- **Von Gierke Hastalığı:**
  - ✓ **Glukoz-6-fosfataz** eksikliği vardır.
  - ✓ Hastalarda infant dönemden itibaren **hiperürisemi** görülür.
  - ✓ Bazı hastalarda yaşamın ileri dönemlerinde gut gelişir. Hiperürisemi artmış ürik asit üretimine ve azalmış atılımına bağlıdır.
  - ✓ Kaslarda piruvat karboksilaz ve glukoz-6-fosfataz enzimleri bulunmadığından kaslar glukoneogenez yapamaz.
  - ✓ Egzersiz sırasında oluşan laktik asit, Cori döngüsü ile karaciğere taşınır ve glukoneogenez yolu ile glukoza çevrilir.
  - ✓ Bu hastalarda glukoneogenezin son enzimi olan glukoz-6-fosfataz olmadığından laktik asit değerlendirilemez ve **laktat düzeyleri artar.**
  - ✓ Artan **laktik asit**, tübüler sekresyonu azaltarak, **ürik asidin renal klirensini azaltmakta**dır.
  - ✓ Glukoz-6-fosfataz eksikliğinde, hücrede artan glukoz-6-fosfat, **pentoz fosfat yoluna** girişi arttırır. Bu durum **riboz-5-fosfatın** ve **pürin nükleotit sentezinin** artmasına yol açar. Dolayısıyla pürinlerin yıkım ürünü olan **ürik asit** artar.

10. Glukoz-6-fosfataz enzim eksikliğinin olduğu von Gierke hastalığında aşağıdaki klinik bulgulardan hangisine rastlanmaz? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Karaciğerde glikojen birikimi
B) Hiperlipidemi
C) Hipoglisemi
D) Laktik asidemi
E) Hipoürisemi

Doğru cevap: E

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Hiperürisemi, laktik asidemi, hiperlipidemi, açlık hipoglisemisi görülen ve glukoz-6-fosfataz enzim eksikliğinin olduğu glikojen depo hastalığı aşağıdakilerden hangisidir?** (Ağustos 2017 BENZERİ)
>
> A) Anderson
> B) Pompe
> C) Cori
> D) Tarui
> E) von Gierke
>
> *Doğru cevap: E*

von Gierke Hastalığı'nın önemli bir bulgusu olan hiperüriseminin sorgulanması uzun zamandır beklenmekteydi.

GLİKOJEN DEPO HASTALIKLARI

Tip 0: Aglikojenoz

- **Glikojen sentaz** eksiktir.
- Temel olarak etkilenen organ **karaciğerdir, kas etkilenmez.**
- Karaciğerde glikojen normalin %2'sine kadar azalmıştır.
- **Açlık hipoglisemisi** vardır.
- Hastalarda **yemek sonrası** veya glukoz verilmesini takiben uzun süre **hiperglisemi** dönemleri izlenir.

Tip I: von Gierke Hastalığı

- **Glukoz-6-fosfataz** eksikliği söz konusudur.
- Karaciğer, böbrek ve bağırsaklar en çok etkilenen dokulardır.
- Glikojenoliz ile karaciğerden yeterince glukoz sağlanamadığı için ciddi şekilde **açlık hipoglisemisi** görülür.
- Metabolik yakıt olarak yağların mobilize olması ile **hiperlipidemi** görülür.
- Plazmada artan lipitler çoğunlukla serbest yağ asitleridir.
- Karaciğerde yağlanma ve **hepatomegali** söz konusudur.
- von Gierke'de kesinlikle **splenomegali olmaz.**
- Karaciğer laktik asitten glukoz yapamadığı için **hiperlaktik asidemi** görülür.
- Heksoz monofosfat yolunun hiperaktivitesi ile birlikte pentoz fosfatların artışı sonucu gut artriti ile birlikte **hiperürisemi** eşlik eder.
- Yağların aşırı mobilizasyonu keton cisimlerinin yapımını arttırır.
- Ayrıca laktik asit artışına bağlı olarak **metabolik asidoz** meydana gelebilir.
- Biriken glikojen normal yapıdadır.

Tip II: Pompe Hastalığı

- **Lizozomal** bir enzim olan α-1,4- glukozidaz **(asit maltaz)** enzimi eksiktir.
- **Sitozoldeki vakuollerde** aşırı miktarda glikojen birikmesi ile karekterize bir hastalıktır.
- **Kalp, karaciğer** ve **kaslar** etkilenmektedir.
- Glikojen yapısının normal olduğu bu hastalıkta **kan glukoz** düzeyi **normaldir.**
- Ciddi şekilde **kardiyomegalisi** olan hastalar erken çocukluk döneminde kaybedilmektedirler.

Tip III: Forbes (Cori) Hastalığı

- Dal yıkıcı enzim **(amilo-1,6-glukozidaz)** eksiktir.
- **Karaciğer, kas, kalp** ve **lökositler** etkilenmiştir.
- Hepatomegali, değişik kas tutulmaları ve açlık hipoglisemisi ile karakterizedir.
- Biriken glikojen **anormal** yapıdadır.

Tip IV: Anderson Hastalığı

- Dal yapıcı enzim olan **alfa 1,4- 1,6 transglikozilaz (glikozil α-4:6 transferaz)** enzimi etkilenmiştir.
- Jüvenil tipinde ilerleyen **siroz ve miyopati; geç** başlayan tipinde ise **kalp yetmezliği** görülmektedir.
- Biriken **glikojen anormal** yapıdadır.
- Bu hastalık **glikojen sentezi ile ilgili** bir enzim eksikliğinden kaynaklanan **tek hastalıktır.**

Tip V: Mc Ardle Hastalığı

- **Kas fosforilazı** eksikliği görülür.
- **İskelet kaslarında** aşırı derecede glikojen depolanması ve **egzersize karşı intolerans** vardır.
- Karaciğer enzimleri normaldir.
- Egzersiz yapan kişilerde **kan laktat düzeyinde artma olmadan krampların** görülmesi karekteristiktir.
- Bu hastalarda yaşamın **ileri dönemlerinde miyoglobinüri** gözlenmektedir.
- Prognoz genellikle oldukça iyidir.

Tip VI: Hers Hastalığı

- **Karaciğer fosforilazı** etkilenmiştir.
- **Asemptomatik** hipoglisemi ve hepatomegali ile karekterizedir.

Tip VII: Tarui Hastalığı

- **Fosfofruktokinaz** etkilenmiştir.
- İskelet kasları ve **eritrositler** etkilenmiştir.
- **Hemoliz** ve egzersize karşı tolerans azalması görülmektedir.

Tip VIII:

- **İnaktif karaciğer fosforilaz** enzimi ile karekterizedir.
- Hepatomegali, **santral sinir siteminde** glikojen birikimi görülen tek glikojen depo hastalığıdır.

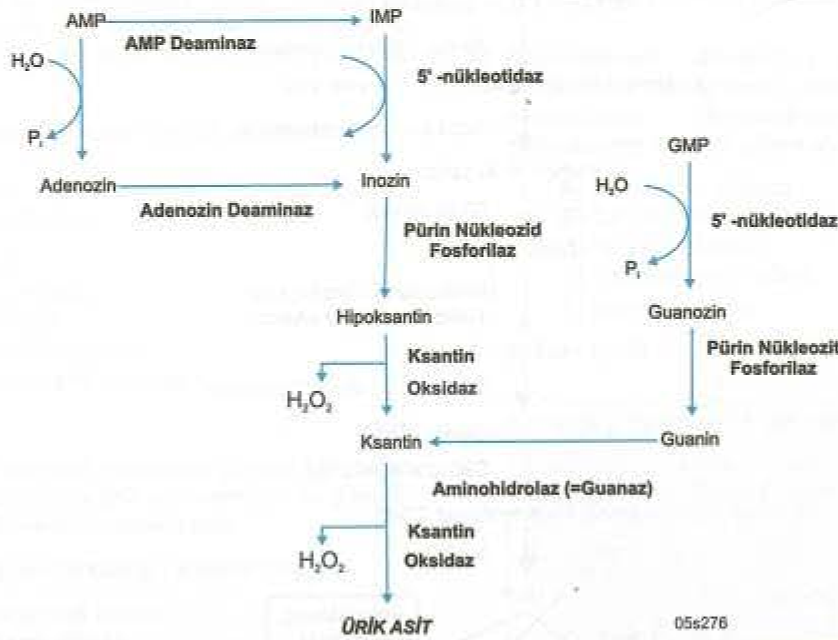
11. Hiperürisemiye yol açan Lesch-Nyhan sendromunda aşağıdaki enzimlerden hangisi eksiktir? (Nisan-1993, Nisan-1996, Nisan-2002)

A) Adenozin deaminaz
B) Ksantin oksidaz
C) Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz
D) Amino fosforibozil transaminaz
E) Fosforibozil pirofosfat sentetaz

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, hiperüriseminin önemli bir nedeni olan Lesh-Nyhan sendromunun bilinmesidir.

- Lesch-Nyhan Sendromu:
  - ✓ **Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz** (HGPRT) eksiktir.
  - ✓ Hücresel nükleik asitlerin normal "turnover"ı sonucu ortaya çıkan pürinler yıkılmak üzere iken tekrar nükleozit trifosfatlara dönüşebilirler ve vücutta kullanılabilirler. Bu pürinlerin sentezinde **"yan yol"** dur. Bu yola salvaj veya kurtarma yolu da denilmektedir.
  - ✓ **Yan yolda iki enzim** görev yapar (Her iki enzim de riboz-5- fosfat grubunu PRPP'den alırlar);
    - **Adenin fosforibozil transferaz (APRT)**
    - **Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz (HGPRT)**



Pürin nükleotitlerin yıkımı

- ✓ Hastalarda; **hiperürisemi, zeka geriliği, nörolojik belirtiler, kendi kendine zarar verme** (sel mutilasyon) potansiyeli bulunmaktadır.
- ✓ **Ürik asit üretimi** ve **idrarla atılımı artar.**

12. İnsanda pürin bazlarının yıkımı ile oluşan son ürün aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1988, Nisan-1998, Eylül-2009)

A) Allantoin
B) Üre
C) Ksantin
D) Ürik asit
E) Hipoksantin

Doğru cevap: D

Pürin nükleotit metabolizması ile ilgili, klasik bir bilgi, yani yıkımda son ürünün bilinmesi istenmektedir.

- **Ürik asit;** pürin bazlarının yıkımı ile açığa çıkan ve suda iyi çözünmeyen ortak son üründür. Pürin bazlarının yıkımında adenozin deaminaz, 5'-nükleotidaz, pürin nükleozit fosforilaz ve ksantin oksidaz enzimleri görev alır (Şekil).
- **Allantoin;** kuşlarda pürin bazlarının yıkım ürünüdür.
- **Üre;** amino asitlerin yıkımı sonucu açığa çıkan azotun vücuttan başlıca atılım şeklidir.
- **Ksantin;** pürin bazlarının yıkımı esnasında hipoksantin veya guaninden oluşan bir metabolittir. Son ürün değildir.
- **Hipoksantin;** pürin bazlarının yıkımı esnasında inozinden oluşan bir metabolittir. Son ürün değildir.

"Pürin nükleotitlerin yıkımı" başlıklı şekile bakınız.

13. Gut hastalığında aşağıdakilerden hangisinin kandaki miktarı artar? (Nisan-1991)

A) Ürik asit
B) Kreatinin
C) Ksantin
D) Hipoksantin
E) Üre

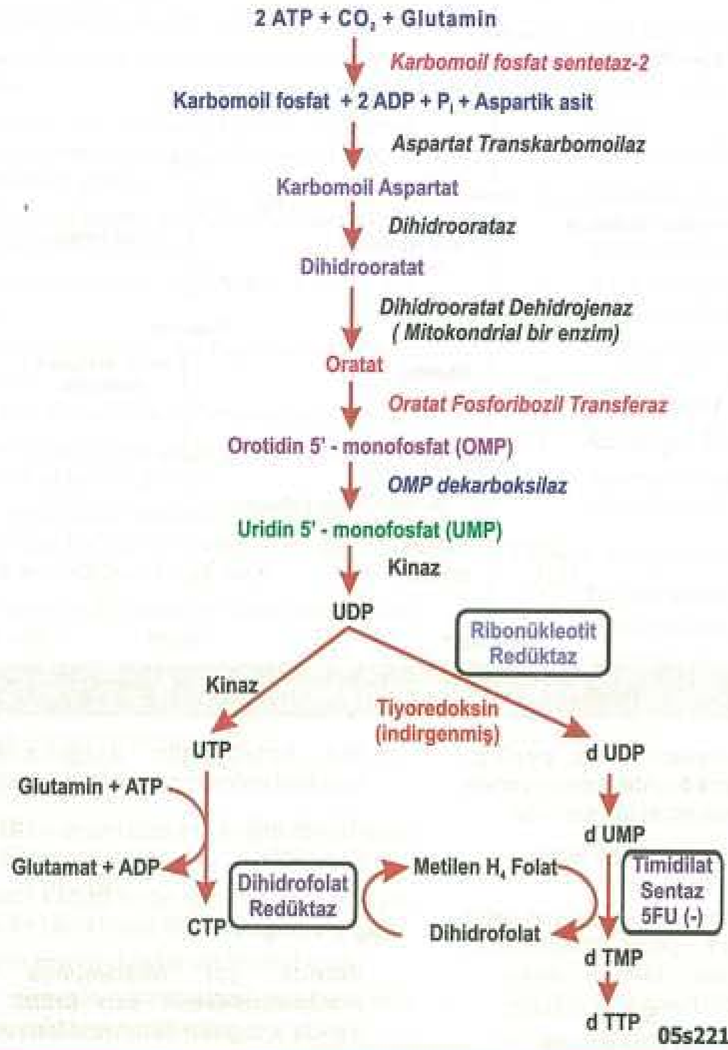
Doğru cevap: A

Soruda gut hastalığında pürin nükleotit metabolizmasının son ürünü olan ürik asidin kanda arttığının bilinmesi istenmektedir.

- **Gut;**
  - ✓ Kanda üratların **(hiperürisemi)** ve idrarda ürik asidin arttığı kalıtsal veya kazanılmış olabilen bir grup hastalıktır.
  - ✓ Tüm klinik semptomlar üratların biyolojik sıvılarda düşük çözünürlüğü nedeni ile görülür.
  - ✓ Üratlar bir solüsyonda yüksek konsantrasyonda bulunduğu zaman hızla **monosodyum ürat monohidrat** oluştururlar.
  - ✓ **Tofüs** olarak bilinen kristallerin eklemler ve etrafında çökelmesi dokuda **steril bir inflamasyon** gelişimine neden olur. Bu reaksiyon ağrı, kızarıklık, şişlik ve ısı artışına neden olur.
  - ✓ Hastalık akut ataklar şeklinde gider ve özellikle **ayak baş parmağı metatarsofalengeal eklemi** tutulur.
  - ✓ Tofüsler aynı zamanda **subkutan dokuda, kartilajda** (örneğin; kulakta, kemikte ve böbreklerde) **oluşmaktadır.**

  Hastalarda böbreklerde ürat taşları oluşumu ve ürolitiazis de sıktır. Beyinde tofüs oluşmaz.

Nükleik Asitler



Pirimidin nükleotitlerin sentezi

14. Aşağıdakilerden hangisi pürin nükleotitlerinin katabolizmasında yer alan enzimlerden biri <u>değildir</u>? (Eylül- 2008)

A) 5'-nükleotidaz
B) Adenozin deaminaz
C) Ksantin oksidaz
D) Guanin deaminaz
E) Ribonükleotit redüktaz

Doğru cevap: E

Soruda, görünürde pürin nükleotit katabolizmasındaki enzimler sorgulanıyor olmakla birlikte, seçeneğe ribonükleotit redüktazın konulmuş olması asıl vurgunun bu enzime yönelik olduğunu düşündürmektedir.

- **5'-nükleotidaz, adenozin deaminaz, ksantin oksidaz** ve **guanin deaminaz** (= guanaz) enzimleri pürin nükleotit katabolizmasında kullanılan **enzimlerdir.**
- **Ribonükleotit redüktaz;** bir pürin yıkım enzimi değildir. Bu enzim, **nükleozit difosfatları** (ADP, GDP, CDP ve UDP) özgün olarak **deoksi şekillerine;** dADP, dGDP, dCDP ve dUDP indirger. Bu reaksiyonda kofaktör olarak **tiyoredoksin** adı verilen indirgeyici bir ajan gereklidir.

"Pirimidin nükleotitlerin sentezi" başlıklı şekile bakınız.

15. Allopürinol aşağıdakilerden hangisinin sentezini inhibe eder? (Eylül-2001)

A) Asetoasetik asit
B) Üre
C) Ürik asit
D) Kreatin
E) İnozin

Doğru cevap: C

Soruda, pürin nükleotit metabolizması ile ilgili olarak temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- **Allopurinol;**
  - ✓ **Hipoksantin analoğudur.**
  - ✓ **Ksantin oksidazı inhibe eder** ve ksantin ve ürik asit oluşumunu azaltır.

✓ Aynı zamanda allopurinol HGPRT enzimi aracılığı ile ribonükleotite çevrilir. Allopurinol ribonükleotit, PRPP- amidotransferazı (PRPP sentetaz) inhibe eder ve PRPP oluşumu da azalır.

"Pürin nükleotitlerin yıkımı" başlıklı şekile bakınız.

16. Aşağıdakilerden hangisinin eksikliğinde hipoürisemi olur? (Eylül-1993, Eylül-1995)

A) Ksantin oksidaz
B) Ornitin dekarboksilaz
C) Glukoz-6-fosfataz
D) Karbamoil fosfat sentetaz
E) Glukoz-6- fosfat dehidrojenaz

Doğru cevap: A

Soruda, pürin nükleotit yıkımında görevli bir enzim olan ksantin oksidazın ürik asit sentezinde görevli olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- **Ksantin oksidaz eksikliği (Ksantinüri);**
  - ✓ Otozomal resesif kalıtılır.
  - ✓ **Hipoürisemi** görülür.
  - ✓ **Hipoksantin** ve **ksantinin artmış üriner atılımı** izlenir.
  - ✓ Hastalarda sıklıkla **ksantin taşları** izlenir.
- **Ornitin dekarboksilaz** ve **karbamoil fosfat sentetaz** pirimidin nükleotit sentezinde, **glukoz-6-fosfataz** glukoneogenezde, **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** ise pentoz fosfat yolunda görevlidir. Bu enzimlerin eksikliklerinde hipoürisemi görülmez.

17. Pürin ve pirimidin nükleotitlerinin "de- novo" biyosentezinde yer alan aşağıdaki moleküllerden hangisi <u>sadece</u> pürin yapısında bulunur? (Nisan-2013)

A) Glutamin
B) Aspartat
C) Glisin
D) Karbondioksit
E) Fosforibozil pirofosfat

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, pürin-pirimidin sentezinde görevli olan ortak prekürsörlerin ve glisinin pirimidin sentezine katılmadığının bilinmesidir.

- Pürin halkasının atomları amino asitler **(aspartik asit, glisin** ve **glutamin)**, CO_2 ve **tetrahidrofolat** gibi değişik bileşiklerden gelir.
- Pürin halkası, daha önceden sentezlenmiş olan riboz-5-fosfata (Bakınız; Heksoz monofosfat yolu) karbon ve azot atomlarının katıldığı bir dizi reaksiyon sonucu oluşur.
- **Pürin halkasının;**
  - ✓ C-4 - C-5 ve N-7 atomları **glisin**den
  - ✓ N-1 atomu **aspartat**tan
  - ✓ N-3 ve N-9 atomları **glutamin**den
  - ✓ C-2 ve C-8 atomları N^{10} **Formil tetrahidrofolat**tan
  - ✓ C-6 atomu CO_2'den kaynaklanır.
- Pirimidin halkasını oluşturan karbon ve azot atomlarının kaynakları;
  - ✓ **Glutamin,** CO_2 ve **aspartik asit**tir.
- **Pürinden farklı** olarak, **glisin primidin halka yapısına** kesinlikle **katılmaz.**

18. Ribonükleozit difosfatları 2-deoksiribonikleozit difosfatlara dönüştüren ribonükleotit redüktazın koenziminin rejenerasyonunda aşağıdaki enzimlerden hangisi görev alır? (Eylül-2013 Orijinal)

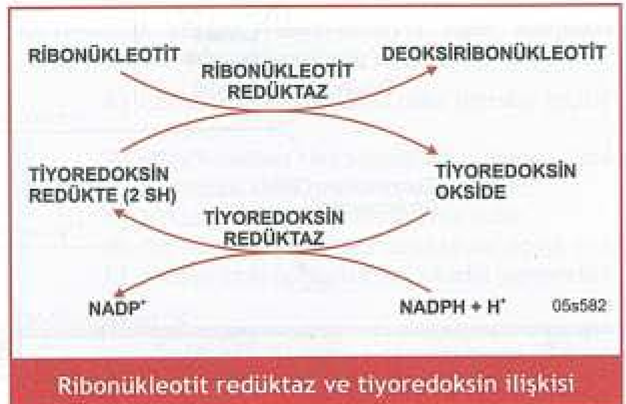
A) Sitokrom c oksidaz
B) Dihidrofolat redüktaz
C) NADPH oksidaz
D) Tiyoredoksin redüktaz
E) Ksantin oksidaz

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **İnsanlarda, ribonükleotitlerin deoksiribonükleotitlere indirgenmesinde aşağıdakilerden hangisi rol oynar?** (Eylül- 2003, Eylül-2013 BENZERİ)
>
> A) Glutatyon
> B) NADH+H
> C) FMNH2
> D) FADH2
> E) Tiyoredoksin
>
> ***Doğru cevap: E***

Sorunun amacı, nükleozit difosfatları, deoksi şekillerine çevirirken gerekli olan tiyoredoksin adı verilen koenzimin okside olduğu ve bu koenzimi tekrar redükte hale çevirmek için tiyoredoksin redüktaz enziminin gerekli olduğunun bilinmesidir.

- **Ribonükleotit redüktaz;**
  - ✓ **Nükleozit difosfatları** (ADP, GDP, CDP ve UDP) özgün olarak **deoksi şekillerine**; dADP, dGDP, dCDP ve dUDP indirger.
  - ✓ Reaksiyon için **tiyoredoksin** adı verilen indirgeyici bir ajan gereklidir.
  - ✓ **Tiyoredoksinin işlev görebilmesi için**, indirgenmiş şekline dönmesi gereklidir. Burada indirgeyici güç olarak **NADPH+H kullanılır.**
  - ✓ Tiyoredoksinin redükte edilmesi ise **tiyoredoksin redüktaz** ile katalizlenir.
  - ✓ **Tiyoredoksin redüktaz** ve **glutatyon peroksidaz** gibi enzimlerin **aktif merkezlerinde selenosistein** yer alır.
- Nükleozit difosfatları deoksi şekillerine dönüştüren **ribonükleotit redüktaz** enziminin koenzimi olan **tiyoredoksin**in redükte edilmesi **tiyoredoksin redüktaz** ile katalizlenir.



Ribonükleotit redüktaz ve tiyoredoksin ilişkisi

Nükleik Asitler

- **Hidroksiüre** (hidroksikarbamid) ve **gemsitabin** ribonükleotit redüktazı **inhibe ederek** etki gösteren kemoterapötik ajanlardır.

19. Deoksiribonükleotit sentezini katalizleyen ribonükleotit redüktaz enzimi aşağıdakilerden hangisini substrat olarak kullanılabilir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) AMP
B) GMP
C) UDP
D) ATP
E) CTP

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Ribonükleotit redüktaz için aşağıdaki seçeneklerden hangisi yanlıştır?** (Nisan-2017 BENZERİ)
>
> A) Koenzimi tiyoredoksindir.
> B) Tiyoredoksinin indirgenmesinde NADPH'a ihtiyaç vardır.
> C) Substrat olarak nükleozit difosfatları kullanır.
> D) Ürünü deoksiribonükleozitlerdir.
> E) Leflunomit ile inhibe olur.
>
> ***Doğru cevap: E***

RNA yapısında riboz şekerler bulunurken DNA yapında bulunan şekerler deoksiribozdur. Soruda, nükleotitler sentezlendikten sonra DNA'nın yapısına girebilecek form olan deoksiribonükleotitlere dönüştüğü aşamanın bilinmesi istenmektedir.

- Nükleotitlerin yapısındaki **riboz** parçasının **deoksiriboza** indirgenmesi **difosfat** seviyesinde olur. Bunun için **ribonükleotit redüktaz** enzimi, **tiyoredoksin, tiyoredoksin redüktaz** ve **NADPH+H** koenzimine ihtiyaç vardır.
- **Ribonükleotit redüktaz;**
  - ✓ **Nükleozit difosfatları** (ADP, GDP, CDP ve UDP) özgün olarak **deoksi şekillerine**; dADP, dGDP, dCDP ve dUDP indirger.
  - ✓ Reaksiyon için **tiyoredoksin** adı verilen indirgeyici bir ajan gereklidir.
  - ✓ **Tiyoredoksinin işlev görebilmesi için**, indirgenmiş şekline dönmesi gereklidir. Burada indirgeyici güç olarak **NADPH+H** kullanılır.
  - ✓ Tiyoredoksinin redükte edilmesi ise **tiyoredoksin redüktaz** ile katalizlenir.
  - ✓ **Tiyoredoksin redüktaz** ve **glutatyon peroksidaz** gibi enzimlerin aktif merkezlerinde **selenosistein** yer alır.
- Ribonükleotit redüktazın inhibitörleri **hidroksiüre** ve **gemsitabin**dir.
- **Leflunomit** pirimidin sentezinde **dihidroorotat dehidrojenaz inhibitörüdür.**

"Deoksiribonükleotitlerin sentezi" başlıklı şekile bakınız.

20. Aşağıdaki enzimlerden hangisi sadece deoksiribonükleotitlerin sentezinde görev alır? (Şubat 2018 Orijinal)

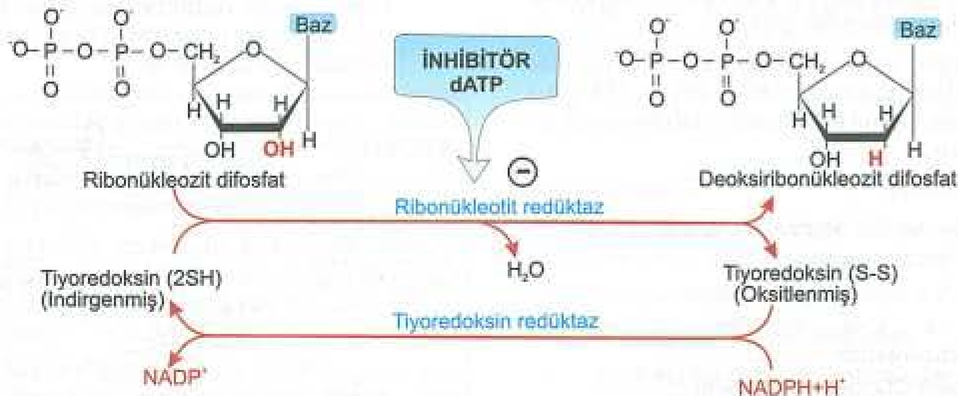
A) Fosforibozil pirofosfat sentaz
B) Fosforibozil pirofosfat glutamil amidotransferaz
C) Aspartat transkarbamoilaz
D) Ribonükleotid redüktaz
E) Karbamoil fosfat sentaz II

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki nükleotitlerden hangisi ribonükleotit redüktazın ürünüdür?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) ADP
> B) dUTP
> C) dAMP
> D) dUDP
> E) dUMP
>
> ***Doğru cevap: D***

Ribonükleotid redüktaz enzimi TUS'da daha önce sorulmuş bir enzimdir. DNA'nın yapısına katılacak olan deoksiribonükleotitlerin sentezinde görev alır. Diğer seçenekler pürin ve pirimidin sentezinde görev alan enzimlerdir.

- Ribonükleotid redüktaz; **nükleozit difosfatları** (ADP, GDP, CDP ve UDP) özgün olarak **deoksi şekillerine;** dADP, dGDP, dCDP ve dUDP indirger.



Deoksiribonükleotitlerin sentezi

- Aspartat transkarbamoilaz ve karbamoil fosfat sentetaz II enzimleri pirimidin sentezinde görev alan enzimlerdir.
- Fosforibozil pirofosfat sentetaz ve fosforibozil pirofosfat glutamil amidotransferaz enzimleri pürin sentezinde görev alır.

"Deoksiribonükleotitlerin sentezi" başlıklı şekile bakınız.

21. Bazı kanser tiplerinde ilaç olarak kullanılan hidroksiüre, nükleotid metabolizmasında yer alan aşağıdaki enzimlerin hangisini inhibe eder? (Eylül 2014 Orijinal)

A) IMP dehidrojenaz
B) Ksantin oksidaz
C) Dihidrofolat redüktaz
D) CTP sentetaz
E) Ribonükleotit redüktaz

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıda birlikte verilen kemoterapötik ajan ve etki ettiği enzim eşleştirmesi verilmiştir, hangisi yanlıştır? (Eylül- 2014 BENZERİ)

A) 5-Fluorourasil → Timidilat sentaz
B) Pentostatin → Adenozin deaminaz
C) Metotreksat → Dihidrofolat redüktaz
D) Mikofenolik asit → İMP dehidrojenaz
E) Azaserin → Ribonükleotit redüktaz

Doğru cevap: E

Kemoterapötik ilaçlar genelde farmakolojide sorulmasına rağmen ara ara biyokimyada da soru olarak karşımıza gelmektedir.

- **Ribonükleotit redüktaz;**
  - ✓ **Nükleozit difosfatları** (ADP, GDP, CDP ve UDP) özgün olarak **deoksi şekillerine**; dADP, dGDP, dCDP ve dUDP indirger.
  - ✓ Bunun için öncelikle **tiyoredoksin** adı verilen indirgeyici bir ajan gereklidir.
  - ✓ **Tiyoredoksinin işlev görebilmesi** için, indirgenmiş şekline dönmesi gereklidir. Burada indirgeyici güç olarak **NADPH** kullanılır ve bu reaksiyonu **tiyoredoksin redüktaz** enzimi düzenler.
  - ✓ **Tiyoredoksin redüktaz** ve **glutatyon peroksidaz** gibi enzimlerin aktif merkezlerinde **selenosistein** yer alır.
- **Hidroksiüre** (hidroksikarbamit) ve **gemsitabin, ribonükleotit redüktazı inhibe** ederek etki gösteren kemoterapötik ajanlardır.

22. Aşağıdakilerden hangisi dUMP analoğu olup timidilat sentazın inhibitörüdür? (Nisan-2008, Nisan-2002)

A) Allopürinol
B) Fluorourasil
C) Azaserin
D) 6-merkaptopürin
E) Sitozin arabinozit

Doğru cevap: B

Soruda, hücre bölünmesi açısından önemli bir enzim olan timidilat sentaz ve inhibitörünün bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Timidilat sentaz;**
  - ✓ N^5, N^{10} metilen tetrahidrofolattan bir metil grubu alarak deoksi-UMP'yi, deoksi-TMP'ye çevirir (Şekil).
  - ✓ Bu esnada N^5, N^{10} metilen tetrahidrofolat **dihidrofolata (DHF)** dönüşür.
  - ✓ **5-fluorourasil** gibi pirimidin **(dUMP) analogları timidilat sentaz inhibitörleridir.** Bunlar antitümör ajanlar olarak tıpta kullanılırlar.
  - ✓ Dihidrofolatın, tetrahidrofolata (THF) indirgenmesini dihidrofolat redüktaz enzimi gerçekleştirir. **"Metotreksat"** gibi folat analoğu ilaçlar da bu enzimi inhibe ederek, antitümör etki gösterir. Bu ilaçlar THF'ı azaltarak hem **pürin sentezini inhibe** eder, hem de **dUMP'nin dTMP'ye metilasyonunu engeller.** Böylece DNA'nın esansiyel bileşenlerinden olan dTMP'nin hücresel konsantrasyonunu azaltırlar. Bu nedenlerden dolayı folat analogları verilince DNA sentezi inhibe olarak, hücre çoğalması yavaşlar.
- **Allopürinol;**
  - ✓ Gut tedavisinde kullanılan ve **hipoksantin analoğu** olan moleküldür.
  - ✓ **Ksantin oksidazı** inhibe eder.
  - ✓ Ksantin ve ürik asit oluşumunu azaltmaktadır.
  - ✓ Aynı zamanda PRPP sentetaz aktivitesini de inhibe eder.
- **6-merkaptopürin;**
  - ✓ **Hipoksantin analoğudur.**
  - ✓ De-novo pürin sentezini inhibe eder.
  - ✓ 5-fosforibozilamin aminotransferaz sentezini inhibe ederek sitotoksik etki gösterir.
- **Sitozin arabinozit (cytarabine);**
  - ✓ **Sitidin analoğudur.**
  - ✓ DNA replikasyonunda sitozinin yerine geçerek replikasyonu bozar.
- **Azaserin;**
  - ✓ **Pürin sentez inhibitörü** olup, fosforibozilamin oluşumunu engeller.

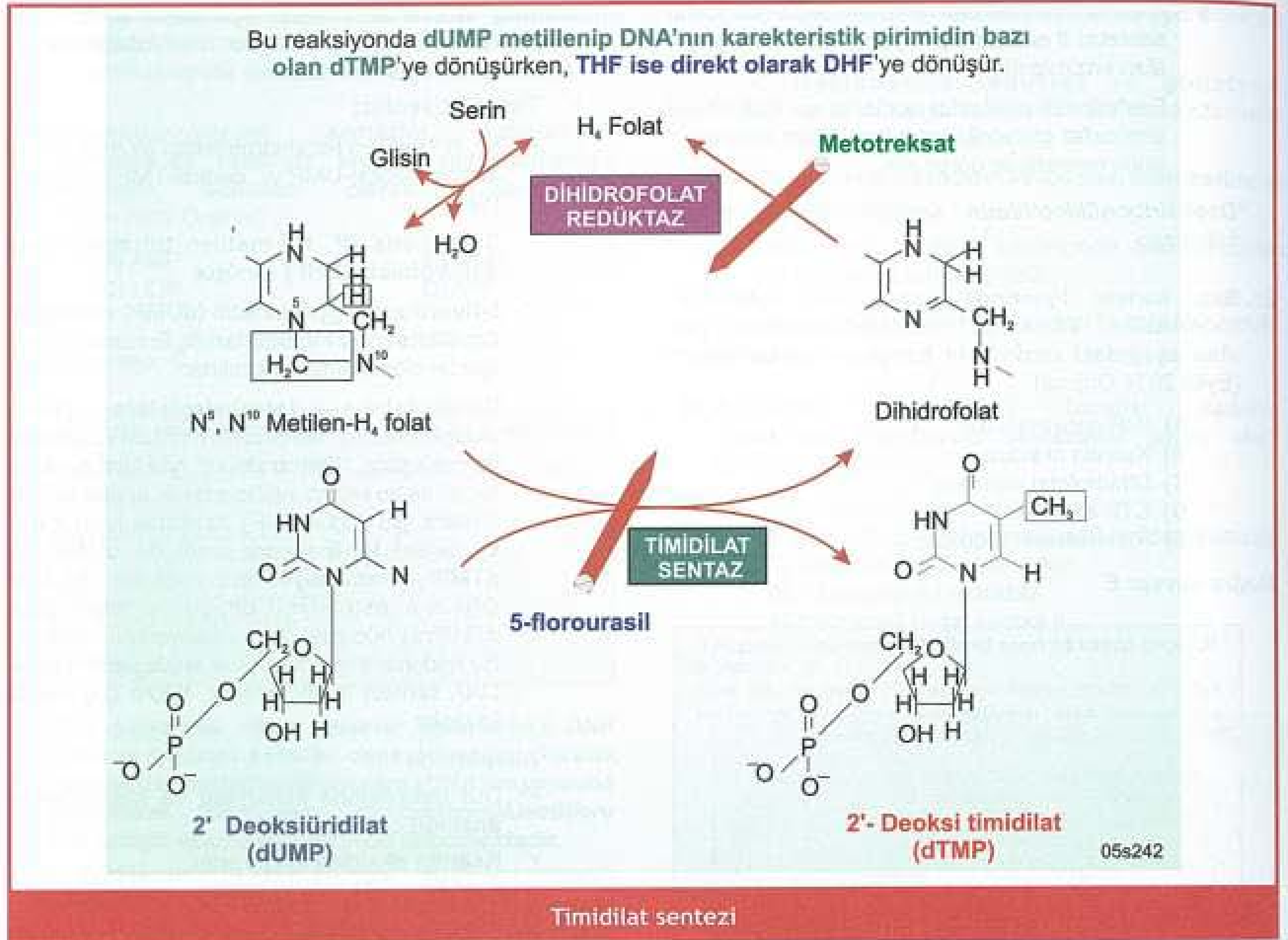
"Timidilat sentezi" başlıklı şekile bakınız.

23. Timidilat sentaz reaksiyonuyla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Substrat olarak deoksiüridin difosfat (dUDP) kullanılır.
B) N^5,N^{10}-metilen tetrahidrofolat, oluşan timin bazındaki metil grubunun kaynağıdır.
C) 5-fluorourasil tarafından inhibe edilir.
D) Reaksiyon sonucunda dihidrofolat açığa çıkar.
E) Oluşan timin nükleotidi monofosfat yapısındadır.

Doğru cevap: A

Nükleik Asitler



Timidilat sentezi

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Deoksiüridin monofosfatı deoksitimidin monofosfata çeviren timidilat sentaz enzimin koenzimi aşağıdaki seçeneklerden hangisinde verilmiştir?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) Metilen tetrahidrofolat
> B) Formil tetrahidrofolat
> C) Deoksiadenozil kobalamin
> D) Siyanokobalamin
> E) Metilkobalamin
>
> ***Doğru cevap: A***

Daha önce timidilat sentaz enziminin inhibitörünün 5-fluorourasil olduğu sorulmuştu. Bu kez reaksiyonun neredeyse tüm özellikleri bir soruda birleştirilmiş.

- **Üridin RNA'nın** karakteristik pirimidin bazı iken, **timidin DNA'ya** özgü pirimidin bazıdır.
- **Timidin** ile **üridin arasındaki** tek **fark** üridine folik asitten bir **metil grubu** eklenmesidir. Bu işlemde görevli olan **timidilat sentaz; N^5,N^{10} metilen tetrahidrofolikasit**ten bir metil grubu alarak deoksiüridilatı (dUMP), deoksitimidilata (dTMP) çevirir. Bu esnada **N^5,N^{10}** metilen tetrahidrofolat (THF) ise direkt olarak dihidrofolata (DHF) dönüşür.
- THF'nin, tek karbon birimlerini sağladığı diğer tüm reaksiyonlarda, N^5, N^{10} metilen-THF, metil grubu aktarıldıktan sonra THF'ye dönerken, bir tek bu reaksiyonda N^5,N^{10} metilen-THF direkt olarak **DHF'ye dönmektedir.**
- **5-florourasil** gibi **dUMP analogları timidilat sentaz inhibitörleri**dir. DNA sentezi için gerekli timin nükleotidleri azaltır.
- **Deoksiadenozil kobalamin,** vitamin B12'nin koenzim formlarından biri olup **metilmalonil-KoA'nın süksinil-KoA'ya** dönüştüğü reaksiyonda koenzim olarak görevlidir.
- **Metil kobalamin, homosistein metiyonin** reaksiyonunda koenzim olarak rol alır.
- **Siyanokobalamin,** vitamin B12'nin enjektabl ilaç formudur.

"Timidilat sentezi" başlıklı şekile bakınız.

24. Aşağıdaki hastalıklardan hangisi pirimidin metabolizmasındaki bozukluk nedeniyle ortaya çıkar? (Eylül-1994, Aralık-2010, Eylül-2003, Nisan-2004)

A) Orotik asidüri
B) Gut
C) Lesch-Nyhan sendromu
D) Hipoürisemi
E) Von Gierke hastalığı

Doğru cevap: A

Defalarca sorulmuş bu soruda orotik asidin pirimidin sentez yolunda sentezlendiğinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

Nükleik Asitler

- Bir pirimidin sentez bozukluğu olan orotik asidürinin herediter olarak iki tipi vardır;

Tip-1 orotik asidüri;

- ✓ Daha sık rastlanan şeklidir. **Orotat fosforibozil transferaz** ve **orotidilat (OMP) dekarboksilaz** eksikliği söz konusudur.
- ✓ Hastalarda **gelişim eksikliği, megaloblastik anemi** ve **orotik asit kristalürisi** görülür. Ancak temel atılım ürünü orotik asittir.
- ✓ Bir pirimidin nükleoziti ile tedavi edilmedikleri sürece **enfeksiyonlara** karşı **hassastırlar.**
- ✓ Ağızdan **üridin tedavisi** fayda sağlar.

Tip-2 orotik asidüri;

- ✓ Sadece **orotidilat dekarboksilaz** eksikliği vardır.

- Gut, Lesch-Nyhan sendromu, von Gierke hastalığı ve hipoürisemi ise pürin metabolizmasındaki bazı defektler sonucu gelişmektedir.

25. Karbamoil fosfat sentetaz I ve II enzimleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Karbamoil fosfat sentetaz II sitozolde bulunur.
B) Karbamoil fosfat sentetaz I'in substratları karbondioksit ve glutamindir.
C) Karbamoil fosfat sentetaz I, mitokondride karbamoil fosfat oluşumunu gerçekleştirir.
D) Karbamoil fosfat sentetaz I ve II ATP kullanır.
E) Karbamoil fosfat sentetaz I ile sentezlenen karbamoil fosfat, sitrülin oluşumu için kullanılır.

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Seçeneklerde üre döngüsü ve pirimidin sentezinin karşılaştırılması yapılmıştır. Aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?** (Ağustos 2017 BENZERİ)
>
> A) Üre döngüsünün düzenleyici enzimi mitokondriyal bir enzim olan karbamoil fosfat sentetaz I'dir.
> B) Karbamoil fosfat sentetaz II'nin substratları, serbest amonyak ve karbondioksittir.
> C) Pirimidin sentezinin düzenleyici enzim sitoplazmik bir enzim olan karbamoil fosfat sentetaz II'dir.
> D) Karbamoil fosfat sentetaz I ve II ligaz enzim grubundan olup enerji bağımlıdır.
> E) Glutamin karbamoil fosfat sentetaz II'nin substratıdır.
>
> ***Doğru cevap: B***

Soruda, karbamoil fosfat sentetaz enziminin sitozolik ve mitokondriyal formlarının farklı moleküllerin sentezleri için kullanıldığını ve enzimlerin özelliklerinin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Üre döngüsünün düzenleyici enzimi;**
  - ✓ Karbamoil fosfat sentetaz I (Mitokondriyal)
  - ✓ Aktivatörü N-Asetil glutamat
  - ✓ Substratları, serbest amonyak ve karbondioksit
- **Pirimidin sentezinin düzenleyici enzimi;**
  - ✓ Karbamoil fosfat sentetaz II (Sitoplazmik)
  - ✓ Aktivatörü, fosforibozil pirofosfat
  - ✓ Substratları, glutamin ve karbondioksit

- Üre sentezinin ilk iki reaksiyonu mitokondride gerçekleşir. Döngünün diğer enzimleri sitozoldedir. Glutamat dehidrojenaz mitokondride bulunur. Bu enzim karbamoil fosfata katılan amonyağı temin eder.

- **Karbamoil fosfat oluşumu:**
  - ✓ **Karbamoil fosfat sentetaz I'in** kataliziyle karbamoil fosfat oluşumu iki molekül ATP harcanarak gerçekleşir. Karbamoil fosfata katılan amonyak glutamatın oksidatif deaminasyonu ile elde edilir. Bu amonyaktan elde edilen azot atomu daha sonra üre molekülünün azotlarından birini oluşturur. **Karbamoil fosfat sentetaz I'in aktivitesi için N-asetilglutamata ihtiyaç vardır. Karbamoil fosfat ornitinle birleşir** ve sitrüline dönüşür. Reaksiyon sonucu oluşan sitrülin daha sonra sitozole geçer.
  - ✓ Primidin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim **karbamoil fosfat sentetaz (KPS) II'dir.** Memeli hücrelerinde karbamoil fosfat, **glutamin** ve **CO_2**'den hız kısıtlayıcı bir enzim olan karbamoil fosfat sentetaz (KPS) II aracılığı ile sitozolde sentezlenir. KPS II, diğer karboksilleyici enzimlerden farklıdır. Çünkü koenzim olarak biyotine gereksinimi yoktur. KPS II, UTP ile inhibe olurken, ATP ve fosforibozil pirofosfat (PRPP) aktivatördürler.

Karbamoil fosfat sentetaz I ve II arasındaki farklar

	KPS I	KPS II
Hücredeki yeri	Mitokondri	Sitozol
Metabolik yol	Üre döngüsü	Pirimidin sentezi
Azot kaynağı	Amonyak	Glutaminin g-amid grubu
Allosterik aktivatör	N-Asetil glutamat	ATP ve PRPP

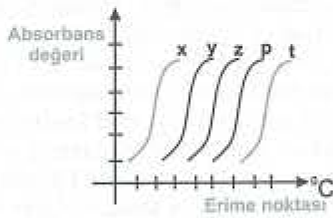
Pürin ve Pirimidinler İle İgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Ürik asidi suda çözünen allantoine çeviren ürat oksidaz (ürikaz) enzimi insanda bulunmaz. Tümör lizis sendromu tedavisinde verilen rekombinant ürat oksidaz preparatı...** Rasburikaz
2. **Adenozin deaminaz enzimini inhibe eden kemoterapötik bir ajan...** Pentostatin
3. **OMP dekarboksilaz inhibe ederek pirimidin sentezini bozan kemoterapötik ajan...** Difluorometil ornitin
4. **Ribonükleotit redüktazı inhibe eden kemoterapötik bir ajan...** Hidroksiüre
5. **İskemi reperfüzyon hasarında serbest radikal üretiminden sorumlu enzim hangisidir...** Ksantin oksidaz
6. **Hangisi hiperürisemi nedeni değildir...** Pürin nükleozit fosforilaz eksikliği
7. **Timidilat sentaz enziminin koenzimi hangidir...** N5, N10 Metilen tetrahidrofolat
8. **Orotik asidüri de eksik olan enzim hangisidir...** Orotidilat dekorbaksilaz

Nükleik Asitler

DNA YAPISI ve GENEL ÖZELLİKLERİ

1. Aşağıda erime noktası absorbans değeri grafiği verilen 5 çeşit DNA'dan hangisinin guanin ve sitozin içeriği en yüksektir? (Eylül-1996)



A) x
B) y
C) z
D) p
E) t

Doğru cevap: E

Soruda, çift zincirli DNA'da adenin-timin arasında iki hidrojen bağı, guanin-sitozin arasında ise üç hidrojen bağı olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- DNA;
  - ✓ Çift zincirli ve sarmal yapıdadır. Bir sarmalda bulunan bazlar, diğer sarmalda bulunan bazlarla eşleşir. Böylece adenin daima timinle, buna karşın sitozin daima guaninle eşleşir.
  - ✓ Hidrojen bağları baz çiftlerini bir arada tutar.
  - ✓ **Adenin (A)** ve **Timin (T)** arasında **2** tane, **Guanin (G)** ve **Sitozin (C)** arasında ise **3** tane **hidrojen bağı vardır**.

    Bu hidrojen bağları ve bazlar arasındaki hidrofobik etkileşimler çift heliks yapısının dayanıklılığını sağlarlar.
- **Çift heliksi oluşturan 2 DNA sarmalının birbirlerinden ayrılması:**
  - ✓ Bazlar arasında bulunan hidrojen bağları bozulunca çift heliksin 2 sarmalı birbirinden ayrılır. **DNA çözeltisinin pH'sı değiştirilirse** (nükleotit bazları iyonize olur) veya **ısısı arttırılırsa hidrojen bağları etkilenerek açılabilir. Fosfodiester bağlar pH** ve ısı **değişikliklerine** karşı **dayanıklıdır**, bozulmazlar.
  - ✓ Heliks yapısının yarısının açıldığı ısıya, **DNA'nın erime derecesi (melting temperature, Tm)**, DNA çift heliks yapısının açılmasına ise **denatürasyon** denir.
  - ✓ **Denatürasyon**, DNA çözeltisinin **260 nm**'de absorbansı ölçülerek izlenebilir. 260 nm dalga boyunda tek sarmallı DNA, çift sarmallı DNA'ya kıyasla daha fazla absorbans yapar.
  - ✓ G - C arasında 3, A - T arasında ise 2 hidrojen bağı bulunduğu için **A** ve **T'den zengin DNA, G** ve **C'den zengin DNA'ya kıyasla daha düşük ısılarda denatüre olur.**
  - ✓ Şartlar düzeltildiği zaman, ayrılmış olan karşıt DNA zincirleri, tekrar biraraya gelerek çift heliks yapısını oluşturabilirler. Bu olaya **renaturasyon** denir.

2. Bir türden izole edilen DNA'da yapılan inceleme sonucu DNA'daki baz içeriğinin A=T, G=C kuralına uymadığı görülmüştür. Bu DNA için aşağıdakilerden hangisi doğrudur? (Nisan-1997)

A) Çembersel çift heliks halindedir.
B) Mitokondriden izole edilmiştir.
C) Ökaryotik hücre kaynaklıdır.
D) Tek iplikli bir zincirden oluşmuştur.
E) Lineer çift heliks halindedir.

Doğru cevap: D

Soruda, çift zincirli DNA'da adeninin timin ile ve guaninin sitozin ile eşleştiğinin bilinmesi istenmektedir.

- DNA;
  - ✓ Çift zincirli ve sarmal yapıdadır. Bir sarmalda bulunan bazlar, diğer sarmalda bulunan bazlarla eşleşir. Böylece adenin daima timinle, buna karşın sitozin de daima guaninle eşleşir.
  - ✓ Hidrojen bağları baz çiftlerini bir arada tutar.
  - ✓ **A - T** arasında **2** tane, **G - C** arasında ise **3** tane **hidrojen bağı** vardır.
  - ✓ Normalde DNA'daki baz içeriğinde adenin sayısı timine, guanin sayısı sitozine eşittir. **(Chargaf kuralı)**.
  - ✓ Bu sayının **eşit olmadığı DNA formu, ancak tek iplikçikli DNA zinciri** olabilir.
  - ✓ DNA hemen hemen tüm canlılarda çift sarmal yapıya sahip iken, nadir bazı virüslerde tek zincirli DNA görülebilmektedir.

3. Bir dokudaki hücre sayısını belirlemek için aşağıdaki moleküllerden hangisinin tayin ve tesbit edilmesi gerekir? (Eylül-2002)

A) DNA
B) RNA
C) Ferritin
D) cAMP
E) Fosfatidilkolin

Doğru cevap: A

Soruda, DNA'ya ait temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- **DNA, nükleusta yerleşmiş** bir molekül olup, **nükleusun belirtecidir.** Dolayısı **her hücrede bir adet çekirdek olduğu için, hücre sayısını belirlemek için DNA sayısına** bakmak gerekir.

4. Mitokondriyal DNA ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan-2004)

A) Mitokondriyal matriks proteinlerinin tümünün sentezi için gerekli bilgiyi kodlar.
B) Nükleozom oluşturmaz.
C) Mitokondrideki 2 adet rRNA ve 22 adet tRNA'yı kodlar.
D) ETZ ve oksidatif fosforilasyon ile ilgili bazı proteinleri kodlar.
E) Bakteri DNA'sına benzer.

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, mitokondriyal DNA'ya ait temel bazı bilgilerin bilinmesidir.

Nükleik Asitler

- **Mitokondriyal DNA ile ilgili temel bilgiler...**
  - ✓ Mitokondrial DNA molekülü çift zincirli ve sirküler olup hafif ve ağır zincirlerden oluşur.
  - ✓ Mitokondrial DNA sentezinde DNA polimeraz gamma rol alır.
  - ✓ Mitokondriyal matriks proteinlerinin bazılarının sentezi için gerekli bilgiyi kodlar.
  - ✓ Nükleozom oluşturmaz.
  - ✓ Mitokondrideki 2 adet rRNA ve 22 adet tRNA'yı kodlar.
  - ✓ ETZ ve oksidatif fosforilasyon ile ilgili bazı proteinleri kodlar.
  - ✓ Bakteri DNA'sına benzer.
  - ✓ Mitokondrial proteinlerin çoğu nükleer DNA tarafından kodlanır, serbest ribozomlarda sentezlenir ve mitokondri içine taşınır.
- **Mitokondriyal DNA;**
  - ✓ DNA'nın büyük kısmı nükleusta bulunmasına karşın, insan mitokondrisi küçük, halkasal, çift sarmal DNA molekülünden 2-10 kopya içerir. Bunlar total hücre DNA'sının %1 kadarını oluşturur.
  - ✓ Zigot oluşumu sırasında **mitokondrilerin tümünün ovum tarafından** sağlanması nedeniyle, **mendeliyen olmayan maternal kalıtım** göstermesi **insan mt DNA'sının en önemli özelliğidir**. Kuramsal olarak **hasta anne** bu hastalığı **tüm çocuklara aktarır**, fakat **sadece kızlar** bu hastalık için **taşıyıcıdır**.
  - ✓ **İnsan mitokondriyal DNA'sının** yapı ve işlevinin **6 önemli özelliği:**
    1- **Halkasal** ve **çift sarmallıdır**; bir ağır (H) ve bir hafif (L) zincir içerir. Basit canlıların DNA'sına benzer.
  - ✓ **Solunum zincirinin (ETZ)** 67 tane protein alt biriminden **13 tanesini** kodlar;
    - Kompleks 1, NADH dehidrojenazın 7 alt birimi
    - Kompleks 3'ün sitokrom b'si
    - Kompleks 4 olan sitokrom oksidazın üç alt birimi
    - Kompleks 5 olan ATP sentazın iki alt birimi mt DNA tarafından kodlanır.
  - ✓ ETZ komponentlerinden **kompleks 2** olan **süksinat dehidrojenaz** ise **nükleer DNA tarafından** kodlanmaktadır.
    2- Büyük (16s) ve küçük (12s) iki adet **mt ribozomal RNA'ları** kodlar.
    3- 22 adet **mt transfer tRNA'yı** kodlar.
    4- **Mt DNA**, nükleer DNA'ya kıyasla **5-10 misli daha yüksek bir mutasyon** oranına sahiptir.
    5- **Standart genetik koddan farklıdır**. Örneğin; standart kod tablosunda sonlanma kodonu olan 5'-UGA-3' mtDNA da triptofana karşılık gelirken, standart kod tablosunda arjinine karşılık gelen 5'-AGG-3' ve 5'-AGA-3' mitokondride sonlanma kodonu olarak yer alır.
  - ✓ Mitokondride, mitokondriyal DNA olmasına rağmen, mitokondriyal proteinlerin çoğu nükleer DNA tarafından kodlanır, ribozomlarda sentezlenir ve mitokondri içine taşınır.

5. DNA ve RNA'nın yapısını oluşturan monomerler aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2008)

A) Nükleozitler
B) Nükleotit trifosfatlar
C) Nükleotit difosfatlar
D) Nükleotit monofosfatlar
E) Pürin / pirimidin bazları

Doğru cevap: D

Soruda, replikasyon ve transkripsiyon için nükleotit fosfatlar kullanılmakla birlikte, DNA ve RNA yapısında nükleotit monofosfatların kullanıldığı sorgulanmaktadır.

- Nükleotitler fosforillenmiş nükleozitlerdir. Örneğin; AMP (adenozin monofosfat): adenin + riboz + fosfattan meydana gelir.
- **Nükleotit trifosfatlar,** nükleik asitler olan RNA ve DNA'nın sentezinde kullanılan substratlardır. Ancak **DNA ve RNA sentezi** sırasında her nükletit trifosfat eklenirken **fosfodiester bağı oluşturabilmek** için **bir pirofosfat** yapıdan ayrılır.
- Sonuçta **DNA** ve **RNA yapısında** yer alan monomerler **nükleotit monofosfatlardır.**

DNA Yapısı ve Genel Özellikleri İle İgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **DNA'nın minör oluğuna yerleşerek sitotoksik etkili olan ilaç...** Aktinomisin D (=Daktinomisin)
2. **ETZ'de yer alan taşıyıcılardan hangisi mitokondriyal DNA tarafından kodlanan bir protein içermez...** Kompleks II yani süksinat dehidrojenaz

DNA SENTEZ VE TAMİRİ

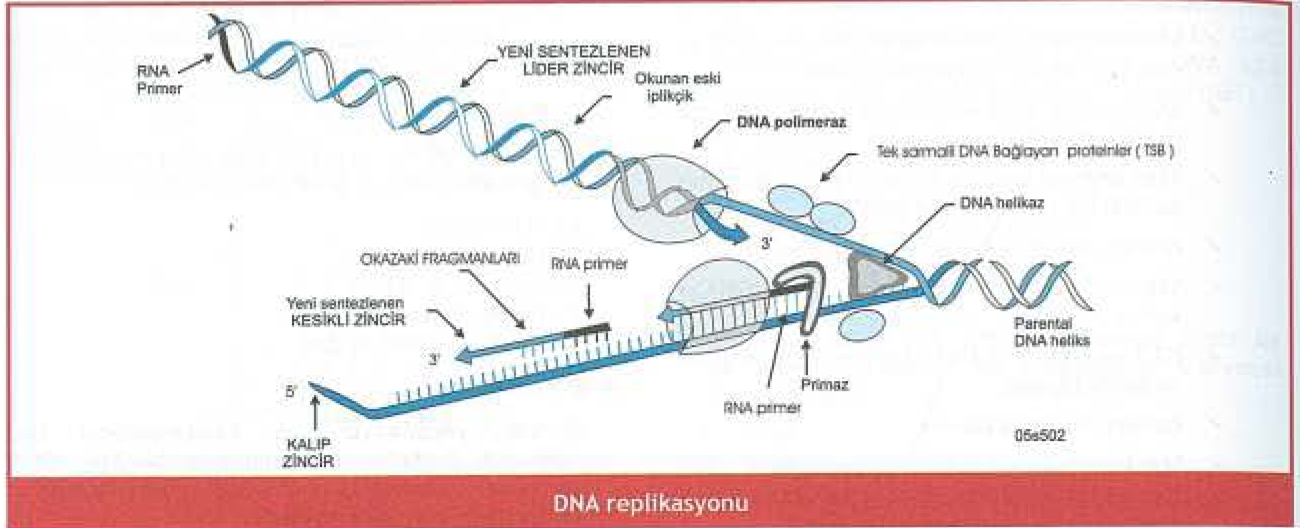
1. Aşağıdakilerden hangisinde verilenlerin tümü DNA replikasyonunda yer alır? (Nisan-1988)

A) 5'-ATP, 5'-CTP, 5'-TTP ve RNA polimeraz
B) DNA kalıp, DNA polimeraz, DNA ligaz
C) 3'-ATP, 3'-GTP, 3'-CTP, 3'-UTP ve DNA polimeraz
D) 3'-d ATP, 3'-d CTP, 3'd TTP, 3'-d GTP ve RNA polimeraz
E) DNA kalıp, RNA polimeraz, Polinükleotit fosforilaz

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, DNA replikasyonunun gerçekleşmesi için gerekenlerin bilinmesidir.

- **DNA replikasyonu için gerekli olanlar:**
  - ✓ **Substratlar:** 4 deoksinükleozit trifosfat (dATP, dGTP, dCTP, dTTP) ortamda olmalıdır.
  - ✓ **Kalıp: Tek zincirli DNA kalıp** olarak kullanılır. DNA çift sarmalı birbirinden ayrılınca, her bir zincir yeni sentezlenecek zincir için kalıp görevi görebilir.



DNA replikasyonu

Yeni sentezlenen sarmallar kalıp sarmala uygun olarak sentezlenir. Böylece yeni oluşan çift sarmallarda bir yeni bir de eski zincir bulunur. Bu olaya **semikonservatif replikasyon** denilir. DNA replikasyonu **çift yönlüdür.** Yani bir bölgeden başlayıp **her iki yöne doğru devam eder.**

- ✓ **Primer:** DNA replikasyonu primer olmadan başlayamaz. Primer kalıp zincirin yaklaşık **ilk 10 nükleotitine uygun olarak sentezlenen RNA** parçasıdır.
- ✓ **Enzimler:** DNA helikaz, DNA primaz, DNA polimerazlar, DNA topoizomeraz, DNA ligaz vs.

"DNA replikasyonu" başlıklı şekile bakınız.

2. DNA replikasyonuyla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Eylül-2015 Orijinal)

A) Okazaki fragmentleri her iki DNA zinciri sentezi sırasında da oluşur.
B) Halkasal DNA'da her iki yönde devam eder.
C) Yeni DNA zincirinin sentezi 5' → 3' yönündedir.
D) Primer gereklidir.
E) Kalıp zincir 3' → 5' yönünde okunur.

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **DNA replikasyonuyla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?** (Eylül-2015 BENZERİ)
>
> A) Okazaki parçaları lider zincirde oluşur.
> B) Primer her iki DNA zinciri için de gereklidir.
> C) Tek zincirli DNA kalıbı gereklidir.
> D) Prokaryotik hücrelerde sentezden esas sorumlu olan enzim DNA polimeraz III'tür.
> E) DNA polimeraz III'ün kalıp zinciri okuma yönü 3' → 5', sentez yönü 5' → 3' dür.
>
> ***Doğru cevap: A***

Sorunun amacı, DNA replikasyonunun ayrıntılarıyla bilinmesidir.

- **DNA replikasyonun temel basamakları;**
  - ✓ Replikasyon **başlama bölgesinin belirlenmesi**
  - ✓ Bir ssDNA (single strand DNA-tek zincirli DNA) kalıbı oluşturmak üzere **dsDNA'nın** (double strand DNA-çift zincirli DNA) **sarmalının açılması (denatürasyon)**
  - ✓ **Replikasyon çatalının oluşması**
  - ✓ **DNA sentezi** ve **uzamasının** başlaması
  - ✓ Yeni sentezlenen **DNA parçalarının birbirine bağlanması**
  - ✓ **Kromatin çatının** tekrar **kurulması** şeklinde sıralanabilir.
- İki sarmal ters yönde dönerek açıldıkları zaman "V" şekilli bir yapı meydana gelir. Bu bölgede aktif sentez gerçekleşir. Bu bölgeye **"replikasyon çatalı"** adı verilir. Çift sarmallı **DNA replikasyonu çift yönlüdür.** Replikasyon ilerledikçe DNA molekülü boyunca replikasyon çatalıda ilerler.
- **DNA polimeraz** enzimleri kalıp DNA'daki nükleotit dizelerini ancak **3'→5' yönünde okuyabilirler.** Sonra da buna uygun yeni DNA zincirini de **5'→ 3' yönünde sentez**leyebilirler. Çift sarmallı DNA heliksinde bir sarmala karşı sentezlenecek yeni DNA zinciri 5'→3' yönünde olurken, diğerine karşı sentezlenecek yeni zincir 3'→5' yönünde olacaktır. Ancak **DNA polimerazlar 3'→5' yönünde sentez yapamazlar.** Bu sorun aşağıdaki şekilde çözülmüştür.
- **Lider zincir (İlerleyici Zincir):** İlerleyen replikasyon çatalı yönünde **5'→3' yönünde** sentezlenen zincirdir. **kesiksiz** olarak sentezlenir.
- **Kesikli zincir (Gerileyici Zincir): Replikasyon çatalının tersi yönünde** sentezlenen zincirdir. Sentez **kesikli** olarak kısa DNA parçaları halinde gerçekleşir. Bu kısa DNA parçalarına **"okazaki fragmanları"** denilir. Bu parçalar daha sonra DNA polimeraz I ve DNA ligaz aracılığı ile birleştirilerek lineer hale getirilir.
- DNA polimerazlar, tek zincirli kalıp DNA olsa bile yeni DNA sentezini hemen başlatamazlar. Sentezin başlayabilmesi için bir **primere gereksinim** vardır. **Primer,** kalıp DNA'nın başındaki nükleotit dizesine uygun, ribonükleotitlerden oluşmuş **RNA parçasıdır.**

Nükleik Asitler

- **DNA glikozilaz** enzimi **DNA tamirinde**, **restriksiyon endonükleaz** enzimi ise **rekombinant DNA** çalışmalarında gereklidir. Bu enzimler replikasyonda görev almaz.

3. Aşağıdaki enzimlerden hangisi DNA sentezinde görev almaz? (Eylül-2009)

A) DNA polimeraz I
B) DNA polimeraz III
C) Polinükleotit fosforilaz
D) DNA ligaz
E) 5' → 3' ekzonükleaz

Doğru cevap: C

Soruda, DNA replikasyonunda görevli enzimlerin bilinmesi istenmekle birlikte, bir diğer bakış açısıyla DNA polimeraz I'in 5' →3' ekzonükleaz aktivitesi ön plana çıkartılmıştır.

- **DNA sentezinde kullanılan moleküller;**
  - ✓ Tek zincirli kalıp DNA
  - ✓ DNA A proteini: Replikasyon orjinini belirler.
  - ✓ DNA helikazlar. Karşılıklı zincirlerin açılmasını sağlar
  - ✓ Tek sarmal DNA bağlayıcı proteinler
  - ✓ Topoizomeraz enzimleri: süperkoil problemlerini aşar.
  - ✓ DNA sentezini aktive eden proteinler
  - ✓ Özgün DNA primaz
  - ✓ DNApolimeraz III; prokaryotlarda replikasyondan asıl sorumlu enzimdir.
  - ✓ DNApolimeraz I: RNAprimerinin uzaklaştırılması ve boşluğun doldurulması için
  - ✓ DNA ligaz: DNA polimeraz III ve DNA polimeraz I'in yaptıkları zincirler DNA ligaz ile birleştirilir. Bu basamakta 1 mol ATP, 1 mol AMP'ye çevrilir.
- **DNA polimeraz I;** prokaryotlarda RNA primerlerini kaldırır (5' →3' ekzonükleaz aktivitesi gösterir) ve boşlukları doldurur.
- **DNA polimeraz III;** prokaryotlarda lider ve gerileyici zincirleri sentezler.
- **DNA ligaz;** okazaki parçalarını fosfodiester bağıyla birbine bağlar.
- **5' →3' ekzonükleaz aktivitesi;** DNA polimeraz I enziminin yapısında bulunur ve RNA primerlerin kaldırılmasında görev alır.
- **Polinükleotit fosforilaz;** çift fonksiyonlu bir enzim olup 3'→5' ekzoribonükleaz aktivitesine ve 3' terminal oligonükleotit polimeraz aktivitesine sahiptir. Laboratuvar şartlarında **sentetik RNA zincirleri sentezlenmesinde** kullanılan bir enzimdir. **DNA sentezinde görev almaz.**

4. DNA replikasyonunda görev alan aşağıdaki enzimlerden hangisi ekzonükleaz aktivitesi ile hatalı okumanın düzeltilmesinde rol alır? (Eylül 2016 Orijinal)

A) DNA helikaz
B) Topoizomeraz
C) Primaz
D) DNA ligaz
E) DNA polimeraz I

Doğru cevap: E

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Prokaryotik bir hücrede, DNA sentezi sırasında 5'→ 3' ekzonükleaz aktivitesi ile primerleri çıkartıp oluşan boşluğu tekrar dolduran enzim aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2016 BENZERİ)
>
> A) DNA polimeraz III
> B) DNA giraz
> C) Dna G
> D) DNA ligaz
> E) DNA polimeraz I
>
> ***Doğru cevap: E***

Sorunun amacı, 5'→3' ekzonükleaz aktivitesi bulunan, DNA replikasyonu ve tamirinde görev alan DNA polime- raz I enziminin bilinmesidir.

- **DNA polimeraz I;**
  - ✓ DNA polimeraz III, DNA sentezine bir RNA primer dizesine gelinceye kadar devam eder.
  - ✓ Sonra **RNA primeri, DNA polimeraz I ile uzaklaştırılır** ve yerine aynı enzimle **uygun nükleotitler yerleştirilir.**
  - ✓ **DNA polimeraz I'de 5'3' polimeraz, 5'3' ekzonükleaz** ve **3'5' ekzonükleaz** aktivitesi vardır.
- **5'3' ekzonükleaz** aktivitesi sayesinde, **RNA primerini hidrolizle** uzaklaştırır.
- **5'3' polimeraz** aktivitesi ile, **çıkarılan primerin yerini uygun baz** dizeleri ile doldurur.
- **DNA polimeraz III;**
  - ✓ **Prokaryotlarda DNA zinciri uzamasından esas sorumlu** olan enzimdir.
  - ✓ **RNA primerin serbest 3' OH grubunu** alıcı olarak kabul eder ve kalıp zincire uygun deoksiribonükleotitleri ekler.

    Yani zincir 5'→3' yönünde kalıp zincire antiparalel yönde uzayarak sentezlenir.
  - ✓ **Ökaryotlarda** lider zincirin uzamasını **DNA polimeraz epsilon** sağlarken, **DNA polimeraz delta** ise **okazaki fragmanlarının uzamasını** sağlar.
- **Lippincott'a göre replikasyonun** doğruluğunu **DNA polimeraz III enzimi sağlar.** Bunu **5'3' aktivitesine** ek olarak bulunan **3'5' ekzonükleaz aktivitesi ile gerçekleştirir.** DNA polimeraz III'te sadece 3'→ 5' ekzonükleaz aktivite vardır. **Enzim nükleotit çıkarmayı 3'5' ekzonükleaz aktivitesi ile** yapar ve hatalı baz eşleşmelerini ortadan kaldırır.
- **DNA Primaz (DnaG);**
  - ✓ **Özgün bir RNA polimeraz** olup **prokaryotlarda** yaklaşık **10 nükleotitten** oluşan kısa **RNA parçaları** sentezler.
  - ✓ **Ökaryotlarda** primerlerin sentezini **DNA polimeraz alfa** sağlar.
  - ✓ Primerler kalıp DNA'ya uygun olarak sentezlenir ve U=A ile G≡C ile eşleşmiştir.
  - ✓ **Primer, lider zincirde bir tane** iken, **kesikli zincirde** ise her okazaki fragmanı başına birer tane olmak üzere **birçok primer** sentezlenir.

- **DNA Ligaz;**
  - ✓ **DNA polimeraz III** ve **DNA polimeraz I'in** yaptıkları zincirler **DNA ligaz** ile **birbirlerine fosfodiester bağı** ile **birleştirilir.** Bu basamakta 1 mol ATP, 1 mol AMP'ye çevrilir.
- **DNA helikaz;**
  - ✓ **DNA çift sarmalını bir uçtan açtıkça,** replikasyon çatalının önünde **helikal yapı sıkışır** ve DNA sarmalında **kıvrılmalar** meydana gelir. Buna **"süperkoiled DNA"** denir.
  - ✓ DNA'da bu **süperkoillerin oluşumunu engelleyen** ve buraları **rahatlatan** enzimlere **DNA topoizomeraz** adı verilmektedir.
- **Tip I DNA topoizomeraz;**
  - ✓ Bu enzimler çift heliksi oluşturan **sarmallardan birini** tersinir olarak koparırlar.
  - ✓ **Tip I DNA topoizomerazların** hem **nükleaz** (zincir koparan) hem de **ligaz** (zincir bağlayan) aktiviteleri vardır.
  - ✓ Aktiviteleri için ATP gerektirmezler.
- **Tip II DNA topoizomeraz;**
  - ✓ Bu enzimler DNA çift heliksine bağlanır ve **her iki sarmalda** geçici kırıklar oluşturur. Sonrada kopuk uçları tekrar birleştirirler.
  - ✓ Bunlar kromozomal replikasyonu takiben, birbirlerine kitlenen ve karışan DNA moleküllerinin ayrılmasını sağlarlar.
  - ✓ **ATP gereksinimi vardır.**

"DNA replikasyonu ve primerlerin uzaklaştırılması" başlıklı şekile bakınız.

5. Aşağıdakilerden hangisi DNA replikasyonu için gerekli <u>değildir</u>? (Nisan-2005)

A) DNA kalıp
B) DNA polimeraz
C) Primerler
D) Ribonükleozit trifosfatlar
E) Metal iyonları

Doğru cevap: D

Soruda, DNA replikasyonunda görevli etkenlerin bilinmesi istenmektedir.

DNA sentezi için kullanılanlar:

- **Tek zincirli kalıp DNA**
- **DNA A proteini:** Sarmalların birbirinden ayrılmasını sağlar.
- **DNA helikazlar:** Karşılıklı olan zincirlerin açılmasını sağlar

Tek sarmal DNA bağlayıcı proteinler

- **Topoizomeraz enzimleri:** Tip I ve Tip II topoizomeraz ve DNA ligaz (süperkoil problemlerini aşmak için)

DNA sentezini aktive eden proteinler

- **DNA primaz (Özgün RNA polimeraz)**
- **DNA polimeraz III:** Prokaryotlarda replikasyondan asıl sorumlu enzimdir.
- **DNA polimeraz I:** RNA primerinin uzaklaştırılması ve boşluğun doldurulması için
- **DNA ligaz:** DNA polimeraz III ve DNA polimeraz I'in yaptıkları zincirler DNA ligaz ile birleştirilir. Bu basamakta 1 mol ATP, 1 mol AMP'ye çevrilir.

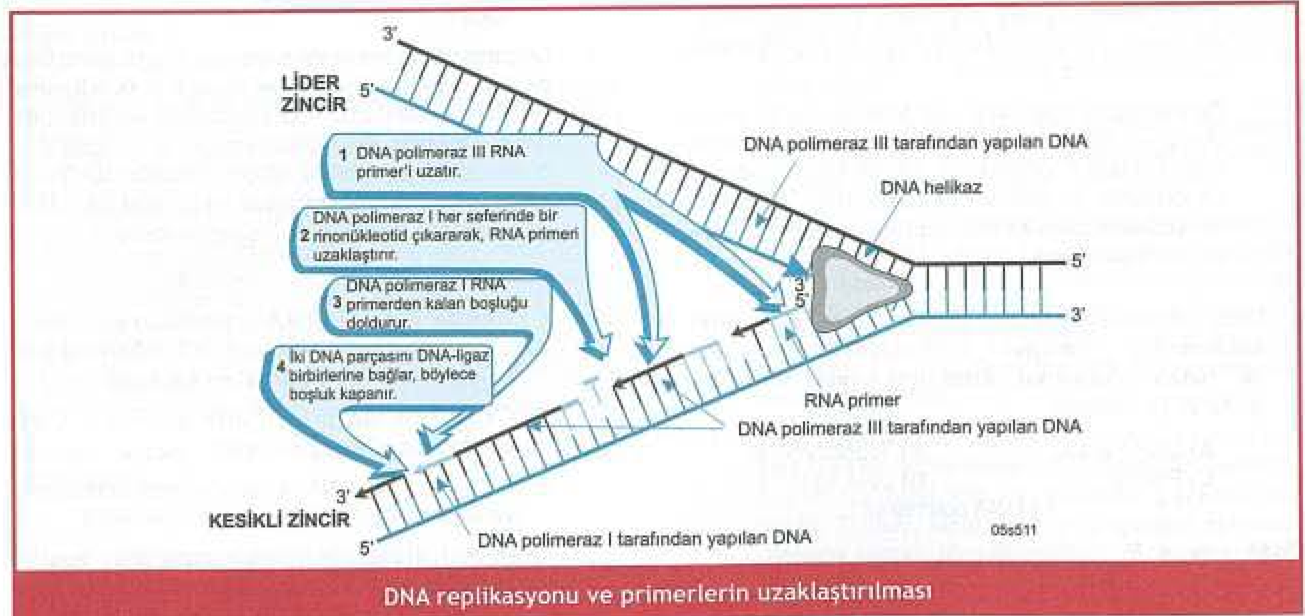
"DNA replikasyonu" başlıklı şekile bakınız.

6. Primerler DNA sentezi için neden gereklidir? (Eylül-2007)

A) DNA polimerazı bağlarlar.
B) Helikazı yönlendirirler.
C) Sentezlenen DNA parçalarını birleştirirler.
D) Sekonder yapıyı açarlar.
E) Serbest 3'OH ucu oluştururlar.

Doğru cevap: E

Soruda, DNA replikasyonunun başlaması için gerekli olan primerlerin görevinin bilinmesi amaçlanmaktadır.



DNA replikasyonu ve primerlerin uzaklaştırılması

- **Primer;**
  - ✓ DNA polimerazlar, tek zincirli kalıp DNA olsa bile yeni DNA sentezini hemen başlatamazlar. Sentezin başlayabilmesi için bir **primere gereksinim vardır.**
  - ✓ Primer, **kalıp DNA'nın başındaki nükleotit dizesine uygun, ribonükleotitlerden oluşmuş RNA parçasıdır.**
  - ✓ **DNA polimeraz III, DNA zincirinin uzamasından** esas **sorumlu** olan **enzimdir.** RNA primerin serbest 3' OH grubunu alıcı olarak kabul eder ve kalıp zincire uygun deoksiribonükleotitleri ekler. Zincir 5'→ 3' yönünde kalıp zincire antiparalel yönde uzayarak sentezlenir. Bu reaksiyonlarda yapı taşları, **5'-deoksiribonükleozit trifosfat**lardır. Uzayan zincire her yeni nükleotit takıldığında bir pirofosfat açığa çıkar.

7. DNA ligaz ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur? (Eylül-2009)

A) RNA primerlerini sentezler.
B) DNA zincirlerini keser.
C) Doğru okumayı (proofreading) kontrol eder.
D) Komşu nükleotitler arasında fosfodiester bağı oluşturur.
E) Replikasyondan önce komplementer zincirleri ayırır.

Doğru cevap: D

Soruda, DNA replikasyonunda görevli bir enzim olan DNA ligazın görevinin bilinmesi istenmektedir.

- **DNA ligaz;**
  - ✓ Komşu nükleotitler arasında **fosfodiester bağı oluşturur.**
  - ✓ Yan yana duran iki DNA parçasındaki (okazaki parçaları) nükleotitleri bir fosfodiester bağı ile birbirine bağlar.
  - ✓ Bu birleşme için enerji gerekir ve bu enerji ATP'nin AMP + PPi' ye yıkımından elde edilir.

8. RNA polimeraz enzimi, transkripsiyonu başlatmak için DNA üzerinde aşağıdakilerden hangisine bağlanır? (Eylül-2007)

A) Promoter
B) Lokus kontrol dizileri
C) CpG adacıkları
D) İntron
E) Ekzon

Doğru cevap: A

Soruda, DNA replikasyonunun başlaması için gerekli olan bir aşamanın yani RNA polimerazın promoter bölgeye bağlanmasının bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **RNA polimeraz;**
  - ✓ DNA sentezinde kullanılan **RNA primerleri hariç** tüm **RNA'ları sentezler.**
  - ✓ Transkripsiyona uğrayacak gen bölgesinin başında bulunan **nükleotit dizesini (promoter bölge) tanır** ve DNA'ya bağlanır.
  - ✓ RNA polimerazca sentezlenen birime « primer transkript» denilir.
- DNA metilasyonu, DNA'ya bir **metil** grubunun eklenmesidir. Örneğin; **sitozindeki pirimidin** halkasının 5 numaralı karbonuna eklenmesi durumunda **gen ifadesi** azalır. **Erişkin somatik dokularda DNA metilasyonu tipik olarak CpG dinükleotit dizilerinde** meydana gelir. İnsanlarda uzun vadeli **hafıza depolaması** DNA metilasyonu ile düzenlenmektedir.
- **Ekzon;** DNA üzerinde bulunan ve genetik bilgi içeren bölümlerdir.
- **İntron;** DNA üzerinde bulunan genetik bilgi içermeyen bölümlerdir.

9. Aşağıdaki DNA bölgelerinin hangisinde TATA dizisi yer alır? (Nisan-2014 Orijinal)

A) 5' UTR
B) 3' UTR
C) İntron
D) Ekzon
E) Promotor

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi DNA üzerinde yer alan ve RNA polimerazın transkripsiyonun başlangıç aşamasında bağlandığı bir bölgedir?** (Nisan-2014 BENZERİ)
>
> A) Okazaki fragmanları
> B) 3' UTR
> C) Shine Dalgarno dizesi
> D) TATA kutusu
> E) 5' UTR
>
> ***Doğru cevap: D***

Replikasyon ve transkripsiyon konuları TUS'da sevilen alt başlıklardan olup bu soruda amaç, DNA üzerinde bulunan transkripsiyon başlangıç bölgeleri olan promotor bölgelerin bilinmesidir.

- **Promotor bölge: DNA üzerinde** yer alan **başlangıç bölgeleridir.** Transkripsiyon promotor bölgenin RNA polimeraz tarafından tanınması ve bağlanması ile başlar (Şekil).
  - ✓ **Prokaryotik başlangıç noktaları;**
    - **Pribnow kutusu:** 5'-TATAAT-3' bazlarından oluşmuş, 6 bazlık bir dizedir. Transkripsiyonun başlangıç noktasından yaklaşık olarak 10 baz önce yerleşmiştir. Bu nedenle **–10 dize** de denilir (Şekil).
    - **-35 dize:** 5'-TTGACA-3' baz dizesinden oluşur ve transkripsiyonun başlayacağı bazdan 35 baz önce (sola doğru) yerleşmiştir. Bu bölge de **RNA polimerazın sigma (σ) alt birimi** tarafından tanınır.
  - ✓ **Ökaryotik başlangıç noktaları;**
    - Ökaryotlarda da RNA polimeraz enzimlerince tanınan bazı başlangıç noktaları bulunmaktadır.
    - **- 25 baz dizesi: "TATA kutusu** veya **Hogness kutusu"** adı da verilir. TATATAA bazlarından oluşur. Sentezin başlama noktasında **25 baz önce** yer alır.

- **CAAT kutusu:** Başlangıçtan itibaren **70 baz çift** uzaklıktadır.
- **CG zengin bölgeler:** Bu baz dizeleri başlangıçtan **–40** ve **–100** arasında yer alır.

- **Kesikli Zincir (Gerileyici Zincir):**
  - ✓ Replikasyon **çatalının tersi yönünde** sentezlenen zincirdir.
  - ✓ Sentez **kesikli** olarak kısa DNA parçaları halinde gerçekleşir.
  - ✓ Bu kısa DNA parçalarına **"Okazaki fragmanları"** denilir. Bu parçalar daha sonra DNA polimeraz I ve DNA ligaz aracılığı ile birleştirilerek lineer hale getirilir.
- **UTR (Untranslated region);**
  - ✓ mRNA'nın **başlama kodonu**ndan önce **5'UTR** ve **bitiş kodonu**ndan sonra gelen **3'UTR'ler protein kodlamayan bölgeler**dir.
  - ✓ Bunlar kodlayıcı bölgeler ile birlikte **olgun RNA'da** da **yer alır**lar.
  - ✓ Bu bölgeler **GC** dizelerinden zengin olup, görevleri arasında; **mRNA kararlılığı** (stabilitesi), **mRNA konumlanması** (lokalizasyonu) ve **translasyon verimliliği** bulunmaktadır.
- **Shine-Dalgarno dizesi;**
  - ✓ **E.coli'de** yer alır ve 5'-UAGGAGG-3' nükleotit dizesini içerir.
  - ✓ Bu dize mRNA molekülünde ilk amino asidi kodlayan **AUG kodonundan** yaklaşık 6-10 baz **önce** 5' ucuna doğru bir yerleşim gösterir.
  - ✓ **30S ribozomal birimin** 16S'lik rRNA'sının 3'ucuna yakın bir yerinde **"Shine-Dalgarno"** dizesine komplementer bir nükleotit dizesi bulunur.
  - ✓ Böylece **mRNA'nın 30S ribozomal alt ünite bağlanması hızlanır**.

"Prokaryotik başlangıç noktaları" başlıklı şekile bakınız.

10. DNA'da pürin yerine pirimidin gelmesine ne ad verilir? (Nisan-1990)

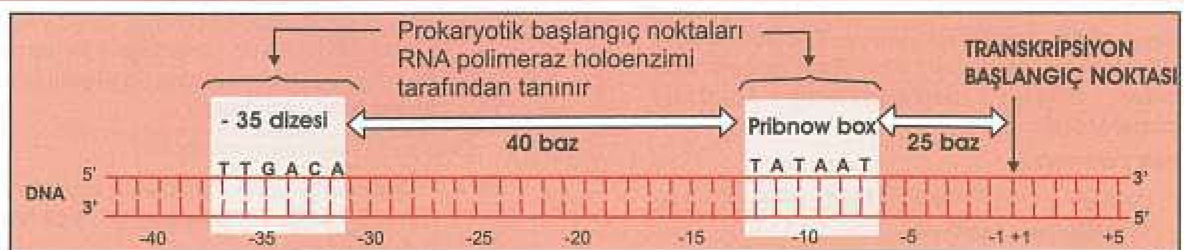
A) Transversiyon
B) Transdüksiyon
C) Translasyon
D) Delesyon
E) İnversiyon

Doğru cevap: A

Soruda, mutasyon türlerine ait bazı terminolojiler sorgulanmaktadır.

Başlıca mutasyon türleri:

- **Baz değişimleri:** En sık karşılaşılan mutasyonlardır. İki tipi bulunur.
  - ✓ **Transisyon:** Bir pürin, başka bir pürinle veya bir pirimidin başka bir pirimidinle yer değiştirir.
  - ✓ **Transversiyon:** Pürin pirimidinle, pirimidin pürinle yer değiştirir.
- mRNA zincirinde bir nükleotit bazının değişmesi sonucu (nokta mutasyonu) aşağıda anlatılan 3 durumdan biri ortaya çıkar;
  - ✓ **Sessiz mutasyon:** Değişmiş bazı içeren kodon **aynı amino asidi** kodlayabilir. Örnek; serin amino asidinin kodonu normalde UCA bazlarını içerir. Eğer bu kodonda son baz U olursa (UCU olacaktır), sonuç pek değişmez. Çünkü UCU kodonu da serin amino asidini kodlar. Bu nedenle buna "sessiz-mutasyon" denilmektedir.
  - ✓ **Yanlış anlamlı (missense) mutasyon:** Baz değişikliği olan kodon normal amino asidinden farklı, **başka bir amino asidi** kodlayabilir. Örneğin; serin kodonunda (UCA) ilk baz değişirse ve CCA olursa, bu kodon prolin amino asidini kodlar. Yanlış bir amino asidin kodlanmasına, yanlış mutasyon denir. Örnek; **β zincirinde** 6. amino asit olan **glutamat** yerine **valin** geçmesi ile oluşan **HbS (orak hücreli anemi).**
  - ✓ **Anlamsız (nonsense) mutasyon:** Baz değişikliği sonucu amino asit kodlayan bir kodon, **sonlanma kodonu** haline gelebilir. Örnek; serin kodonunda (UCA) ikinci baz değişir ve C yerine A gelirse UAA kodonu oluşur. Bu bir sonlanma kodonudur ve translasyon bu noktada durur. Uygun olmayan bir sonlanma kodonu oluştuğu için buna "anlamsız" mutasyon denmiştir.
- **Çerçeve kayması mutasyon (Frameshift);**
  - ✓ Eğer bir **baz dizesinden üçün katları olmadığı** müddetçe, bir veya daha fazla **nükleotit çıkarsa (delesyon)** veya **eklenirse (insersisyon)** buna **çerçeve-kayması mutasyon** denir.
  - ✓ Bunun sonucunda hatanın olduğu yerden itibaren tüm üçlü bazların okunuşu değişir. Sonuçta **mutasyon olan noktadan sonraki amino asit dizesi tamamen değişebilir.**



Prokaryotik başlangıç noktaları

Nükleik Asitler

✓ **En tehlikeli mutasyon** şekli budur. Eğer mutasyon sonucu 3 nükleotit eklenmişse, peptite yeni bir amino asit eklenir veya 3 nükleotit delesyona uğramışsa, peptitten de bir amino asit kaybedilir. Böyle durumlarda genetik kodun çerçevesi kaymaz.

11. Aşağıdaki mutasyon tiplerinden hangisi genellikle ağır bir klinik fenotipin oluşumuna neden olur? (Nisan- 2007)

A) Yanlış anlamlı (missense)
A) Anlamsız (nonsense)
B) Çerçeve kayması (frameshift)
C) Delesyon
D) İnsersiyon

Doğru cevap: C

Soruda, mutasyonlara yönelik temel bir bilginin bilinmesi istenmektedir.

- **Bir önceki sorunun açıklanmasında da belirtildiği üzere en tehlikeli mutasyon formu çerçeve kayması** (frameshift) mutasyondur. Genellikle daha ağır bir fenotipin oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir.
- **Ancak bu soru özensiz hazırlanmıştır, çünkü; insersiyon** bir veya daha fazla nükleotidin araya girmesidir. **Delesyon** ise bir veya daha fazla nükleotitin aradan kaybolması demektir. Dolayısı ile nükleotit insersiyon veya delesyonu üçün katları olmadığı müddetçe, bu tip mutasyonlarda çerçeve kayması mutasyona yol açabilmektedir.

12. Nitrit, nitrat, nitrozamin gibi nitröz asit oluşturan bileşikler DNA molekülünde aşağıdakilerden hangisine neden olur? (Nisan-1997)

A) Timin dimerlerinin oluşumu
B) CG AT dönüşümü
C) Urasil dimerlerinin oluşumu
D) Bazların deaminasyonu
E) Fosfodiester bağlarının yıkımı

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, bazı bileşiklerin DNA üzerinde yaptığı değişikliklerin bilinmesidir.

Başlıca Kimyasal mutajenler:

- **Baz analogları:** DNA'nın yapısına girerek replikasyonun sonlanmasına veya hatalı eşleşmelere yol açarlar.

Alkilleyici olmayan ajanlar:

- **Formaldehit;** amin grupları ile etkileşerek DNA, RNA ve proteinlerde **çapraz bağlanmalar** yaparlar.
- **Hidroksilamin;** guaninin komplementeri sitozini etkileyerek adenine çevirir. Bu değişiklik **transversiyona** yol açar.
- **Nitrit, nitrat** ve **nitrozamin** gibi nitröz asit oluşturan bileşikler; sitozin, adenin ve guanin **bazlarına etki ederek deaminasyon** yolu ile sırasıyla; urasil, hipoksantin ve ksantin oluşumuna yol açar.

Alkilleyici ajanlar:

- DNA'da guaninle etkileşir ve replikasyonda **guaninin yanlış eşleşmesine** yol açar. Örnek; **busulfan, sisplatin, siklofosfamit** vs

İntercalating ajanlar:

- Replikasyonu dağıtırlar. Örnek; **akridinler çerçeve kayması mutasyonuna yol açarlar.** Bilinmeyen mekanizma ile bu maddeler replikasyon sırasında bir veya daha fazla yeni baz çiftinin eklenmesine yol açarlar.

13. 5'-AATGGC-3' olan kodlayıcı DNA'nın m-RNA olarak karşılığı nedir? (Eylül-1994)

A) 5'-CCAUUT-3
B) 5'-TTACCU-3'
B) 5'GGUAAU-3'
D) 5'-AAUGGC
E) 5'-GCCAUU-3"

Doğru cevap: D

Soruda, kalıp DNA ve kodlayıcı DNA tanımlarının ve DNA'dan transkripsiyon yapılmasına ait temel bir bilgini- nin bilinmesi istenmektedir.

- Bu tip sorularda dikkat edilecek **dört kural** vardır;
  1. Karşılıklı olan **zincirler antiparalleldir.**
  2. **Adenin timinle** (RNA'da ise adenin karşısına timin değil urasil gelir), **guanin sitozinle** eşleşir.
  3. **mRNA** kodlayıcı DNA değil, template yani **kalıp DNA'dan sentezlenmektedir.**
  4. **Zincir** her zaman **5' nünden azılmak rundadır.**

     5'-AATGGC-3'→ **Kodlayıcı DNA**

     3'-TTACCG-5' → **Kalıp DNA**

     5'-AAUGGC-3'→ **mRNA**
- Böyle bir soruda **eğer kodlayıcı DNA verilmiş** ve **mRNA isteniyorsa** pratik olarak; **kodlayıcı DNA'da Timin** yerine **Urasil** yazılırsa direkt olarak **mRNA bulunur.**

14. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin aktivitesinin azalması yaşlanmada önem taşır? (Eylül-2004)

A) Telomeraz
B) Endonükleaz
C) Transferaz
D) Polimeraz
E) Transkriptaz

Doğru cevap: A

Soruda, telomere ait önemli bir fonksiyon sorgulanmaktadır.

- **Telomer;**
  ✓ Her bir kromozomun uçları, telomer adı verilen yapılar içerir.
  ✓ Telomer kısa, yinelenen, T ve G'den zengin dizelerden oluşur.
  ✓ **5'-TTAGGG-3'** dizesinin değişik sayılarda yinelenmesinden meydana gelir.

✓ **Telomeraz (telomer terminal transferaz)**, kromozomal uçlardaki "TTAGGG" tekrarlarının sentezinden sorumlu olan ribonükleoprotein yapıda özel bir **DNA polimerazdır.**

✓ **Yaşlanmanın mekanizmalarından** biri, hücre bölündükçe **telomeraz aktivitesi azalır** ve kromozom uçları olan telomerler kısalır. Hücre diferansiye olurken, çoğu normal hücre tipinde telomerler gittikçe kısalır. Bu enzim, **hücreler diferansiye olurken bir taraftan programlı bir şekilde gittikçe azalır.** Tamamıyla diferansiye olmuş bir hücre istirahat durumuna girer ve sonunda çoğalma kapasitesini yitirdiğinden ölür.

✓ **Birçok kanser tipinde**, telomeraz etkinliğini sürdürür veya aktive edilir. Sonuçta, **telomerlerin uzunluğu sabit kalır** ve hücre sınırsız sayıda çoğalır (immortal kalır).

15. DNA çift sarmalında, helikazın gevşetici etkisiyle oluşan bükülme noktalarını kesip tekrar birleştirerek düzelten enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2006)

A) DNA polimeraz
B) DNA primaz
C) DNA ligaz
D) Topoizomeraz
E) DNA bağımlı RNA polimeraz

Doğru cevap: D

Soruda, replikasyonda görevli olan topoizomeraz enziminin temel bir görevi sorgulanmaktadır.

SÜPERSARMAL DNA

✓ **DNA helikaz** aracılığı ile, **DNA çift sarmali bir uçtan açıldıkça**, replikasyon çatalının önünde **helikal yapı sıkışır** ve DNA sarmalında **kıvrılmalar** meydana gelir. Buna **"süpersarmal DNA"** denir.

✓ DNA'da bu süpersarmalların oluşumunu engelleyen ve buraları rahatlatan enzimlere **DNA topoizomeraz** adı verilmektedir.

- **Tip-1 DNA Topoizomeraz:**
  - ✓ Bu enzimler çift heliksi oluşturan sarmallardan **birini** tersinir olarak koparırlar.
  - ✓ Hem **nükleaz** (zincir koparan) hem de **ligaz** (zincir bağlayan) aktiviteleri vardır.
  - ✓ Aktiviteleri için ATP gerektirmezler.
  - ✓ **Ökaryotik** hücrelerde hem **negatif** hem de **pozitif süpersarmalları açarlar.**
  - ✓ E.coli'de de ise negatif süpersarmalları açarlar.
  - ✓ **Topotekan** ve **irinotekan** gibi tekan türevi ilaçlar **tip-1 topoizomeraz inhibitör**leridir.
- **Tip-2 DNA topoizomeraz:**
  - ✓ Bu enzimler DNA çift heliksine bağlanır ve **her iki sarmalda** geçici kırıklar oluşturur. Sonrada kopuk uçları tekrar birleştirirler.
  - ✓ Bunlar kromozomal replikasyonu takiben, birbirlerine kitlenen ve karışan DNA moleküllerinin ayrılmasını sağlarlar.
  - ✓ Hem **pozitif** hem de **negatif süpersarmalları açarlar.**
  - ✓ Hem **prokaryot**larda hem de **ökaryotlarda** gereklidir.
  - ✓ **ATP gereksinimi vardır.**
  - ✓ **DNA giraz,** E.coli'de bulunan bir cins **tip-2 topoizomeraz**dır. Bu enzim **dinlenimdeki halkasal DNA'da negatif süpersarmallar** oluşturur. Böylelikle replikasyonda oluşacak **pozitif süpersarmallar** kolayca **engellenir.**

16. Aşağıdaki bakteri enzimlerinden hangisi siprofloksasin ile inhibe edilir? (Eylül-2006)

A) DNA polimeraz
B) RNA polimeraz
C) DNA helikaz
D) DNA ligaz
E) Topoizomeraz II

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, DNA topoizomeraz inhibitörlerinin bilinmesidir.

- **Tip II DNA topoizomeraz:**
  - ✓ Bu enzimler DNA çift heliksine bağlanır ve her iki sarmalda geçici kırıklar oluşturur. Sonrada kopuk uçları tekrar birleştirirler.
  - ✓ Kromozomal replikasyonu takiben, birbirlerine kitlenen ve karışan DNA moleküllerinin ayrılmasını sağlarlar.
  - ✓ Hem **pozitif** hem de **negatif süperkoilleri açarlar.**
  - ✓ **Prokaryotlarda** ve **ökaryotlarda** gereklidir. **ATP gereksinimi vardır.**
  - ✓ **DNA giraz**, E.coli'de bulunan bir cins **tip II topoizomerazdır.** Bu enzim dinlenimdeki halkasal DNA'da negatif süperkoiller oluşturur. Böylelikle replikasyonda oluşacak pozitif süperkoiller kolayca engellenir.
  - ✓ **Bakteriyel DNA giraza** karşı kullanılan bir grup antimikrobial ajan vardır. Bunlara **kinolonlar** denmektedir.
  - ✓ Nalidiksik asid türevi olan **Florokinolonlar**, DNA'yı negatif süpersarmal hale getiren **DNA-giraz** (topoizomeraz II) enzimini, alfa- alt birimine bağlanarak inhibe ederler.
  - ✓ **Novobiosin**, DNA- girazın beta- alt birimini etkiler.
- **DNA polimeraz:**
  - ✓ **DNA replikasyonunda görevli** enzimdir.
- **RNA polimeraz:**
  - ✓ **RNA transkripsiyonunda görevlidir.**
- **DNA helikaz:**
  - ✓ **DNA replikasyonunda çift sarmal DNA'nın açılıp replikasyon çatalı oluşumunda görevlidir.**

Nükleik Asitler

17. Aşağıdakilerden hangisi, DNA topoizomeraz inhibitörü değildir? (Nisan-2012)

A) Siprofloksasin
B) Dokzorubisin
C) Eliptisin
D) Etopozit
E) Siklohekzimit

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, topoizomeraz 1 ve 2'yi inhibe ederek etki eden ilaçlar ile protein sentez inhibitörü olan siklohekzimitin bilinmesi ve kıyaslanmasıdır.

- **Siklohekzimit; ökaryotik** hücrelerdeki 60S ribozomal subünitteki **peptidil transferazı** inhibe eder. Dolayısı ile siklohekzimit, **topoizomeraz inhibitörü değil, protein sentez inhibitörüdür.**
- **DNA helikaz** aracılığı ile, DNA çift sarmali bir uçtan açıldıkça, replikasyon çatalının önünde helikal yapı sıkışır ve DNA sarmalinde **kıvrılmalar** meydana gelir. Buna **"süperkoiled DNA"** denir. DNA'da bu süperkoillerin oluşumunu engelleyen ve buraları rahatlatan enzimlere **DNA topoizomeraz** adı verilmektedir.
- **Tip-1 DNA topoizomeraz;**
  - ✓ Çift heliksi oluşturan **sarmallardan birini** tersinir olarak koparırlar.
  - ✓ Hem **nükleaz** (zincir koparan) hem de **ligaz** (zincir bağlayan) aktiviteleri vardır.
  - ✓ Aktiviteleri için **ATP gerektirmezler.**
  - ✓ **Ökaryotik hücrelerde** hem **negatif** hem de **pozitif süperkoilleri** açarlar.
  - ✓ **E.colide** ise **negatif süperkoilleri** açarlar.
  - ✓ **Topotekan** ve **irinotekan** gibi tekan türevi ilaçlar Tip-1 topoizomeraz **inhibitörleridir.**
- **Tip-2 DNA topoizomeraz;**
  - ✓ DNA çift heliksine bağlanır ve **her iki sarmalda** geçici kırıklar oluşturur. Şonrada kopuk uçları tekrar birleştirirler.
  - ✓ Kromozomal replikasyonu takiben, birbirlerine kitlenen ve karışan DNA moleküllerinin ayrılmasını sağlarlar.
  - ✓ Hem **pozitif** hem de **negatif süperkoilleri açarlar.**
  - ✓ Hem **prokaryotlarda** hem de **ökaryotlarda gereklidir.**
  - ✓ **ATP gereksinimi vardır.**
  - ✓ Birer kemoterapötik ajan olarak kullanılan **Etoposit** ve **teniposit** insanda bulunan **tip-2 topoizomeraz** enziminin inhibitörüdür.
  - ✓ **Antrasiklinler** olarak da bilinen **dokzorubisin, daunorubisin, idarubisin** ve **epirubisin** gibi **antitümöral antibiyotikler** ve **elliptisin**, tip-2 topoizomeraz enzimini **inhibe** edebilir.
  - ✓ **DNA giraz,** E.coli'de bulunan bir cins **tip-2 topoizomerazdır.** Bu enzim dinlenimdeki halkasal DNA'da **negatif süperkoiller** oluşturur. Böylelikle replikasyonda oluşacak **pozitif süperkoiller** kolayca **engellenir.** Bakteriyel DNA giraza karşı kullanılan bir grup antimikrobial ajan vardır. Bunlara **kinolonlar** denilmektedir. Başlıca kinolonlar **siprofloksasin** ve **ofloksasindir.**

18. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin yapısında protein ile birlikte RNA molekülü de bulunur? (Mayıs-2011)

A) DNA polimeraz
B) RNA polimeraz
C) Telomeraz
D) Helikaz
E) Topoizomeraz

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, DNA ve RNA sentezinde görevli enzimlerin yapı ve özelliklerinin bilinmesidir.

- **Telomer;**
  - ✓ Normal insan hücreleri belirli sayıda hücre bölünmesini takiben yaşlanma sürecine girerler. Bu dönem replikatif yaşlanma olarak adlandırılır ve telomer kısalmasının buna neden olduğuna inanılmaktadır.
  - ✓ Her bir **kromozomun 3' uçları, telomer** adı verilen yapılar içerir.
  - ✓ Telomer kısa, yinelenen, **T** ve **G'den zengin dizelerden** oluşur. **5'-TTAGGG- 3'** dizesinin değişik sayılarda yinelenmesinden meydana gelir.
  - **Telomeraz (telomer terminal transferaz);**
    - Kromozomal uçlardaki "TTAGGG" tekrarlarının sentezinden sorumlu olan bir enzimdir.
    - Kendi RNA'sı olan, **ribonükleoprotein yapıda** özel bir enzimdir.
    - **RNA bağımlı DNA polimeraz** aktivitesi olan ve **insanda bilinen tek revers transkriptaz**dır.
    - **Kendi RNA'sını kalıp** olarak kullanıp, **revers transkriptaz aktivitesi** ile **telomer**leri sentezler.
  - ✓ **Yaşlanmanın mekanizmalarından biri,** kromozom uçları olan **telomerlerin kısalmasıdır.** Hücre diferansiye olurken, çoğu normal hücre tipinde telomerler gittikçe kısalır.
  - ✓ Hücre bölünmesi sırasında molekülün uç kısımlarındaki kısalmanın, telomeraz enzim aktivitesi ile önlendiği ve böylece hücrenin yaşlanmasının engellendiği bildirilmiştir.
  - ✓ Telomeraz, **hücreler diferansiye** olurken bir taraftan **programlı bir şekilde gittikçe azalır.** Tamamıyla diferansiyeolmuş bir hücre istirahat durumuna girer ve sonunda çoğalma kapasitesini yitirdiğinden ölür.
  - ✓ Oysa, **telomeraz birçok kanser** tipinde **etkinliğini sürdürür** veya **aktive** edilir. Sonuçta, **telomerlerin uzunluğu sabit kalır** ve **hücre sınırsız sayıda çoğalır (immortal).**

- ✓ Bütün bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, **telomeraz aktivitesinin**, çeşitli kanserlerinin erken teşhisi ve hastalığın seyrinde **prognostik bir marker** olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca yapılan birçok çalışmada **telomeraz aktivitesi inhibisyonunun kanser tedavisinde** umut vaat eden bir gelişme olabileceği de ileri sürülmektedir.
- **DNA polimeraz, RNA polimeraz, helikaz** ve **topoizomeraz** enzimleri **protein yapıda olup RNA içermezler.**
- **DNA polimeraz;** DNA sentezinde görev alır, deoksinükleotitleri fosfodiester bağları ile birbirine ekler.
- **RNA polimeraz;** RNA sentezinde görev alır, nükleozit monofosfatları fosfodiester bağları ile birbirine ekler.
- **Helikaz;** DNA sentezinde görev alır, DNA çift sarmalı arasındaki hidrojen bağlarını parçalayarak replikasyon çatalının oluşmasına neden olur.
- **Topoizomeraz;** DNA sentezinde görev alır, bir veya iki DNA sarmalını kesip tekrar birleştirerek süpersarmal hale gelen DNA'yı rahatlatırlar.

19. Kromozomların telomer bölgelerinin özellikleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan-2016 Orijinal)

A) Kromozomların 3' ucunda tekrar eden kısa dizilerdir.
B) Telomeraz, telomer uzunluğunun korunmasını sağlar.
C) Kromozomların stabilizasyonunda rol alır.
D) Telomer dizileri adenin-sitozinden zengin tekrarlardan oluşur.
E) Telomer uzunluğu hücre bölünmesi ve yaşlanmayla ilişkilidir.

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Kromozomların telomer bölgelerinin özellikleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?** (Nisan 2016 BENZERİ)
>
> A) Telomer dizileri timin ve guaninden zengindir.
> B) Telomer sentezini bir revers transkriptaz enzimi olan telomeraz sağlar.
> C) Telomerlerin kısalması hücreyi replikatif yaşlanmaya götürür.
> D) Telomer bölgelerin kısalması kanseri hızlandırır.
> E) Telomer bölgeleri kromozomların uç kısımlarını yıkıma karşı korur.
>
> ***Doğru cevap: D***

Telomer, TUS'da sorulan önemli bir soru başlığıdır. Soruda, telomerlerin genel özelliklerini sorgulanmaktadır.

- Normal insan hücreleri belirli sayıda hücre bölünmesini takiben yaşlanma sürecine girerler. Bu dönem replikatif yaşlanma olarak adlandırılır. Bu duruma telomer dizelerinin kısalmasının neden olduğuna inanılmaktadır. İnsan hücrelerinde **kromozomlar lineer yapıda** olduğu için **kromozomun 3' uçları, telomer** adı verilen yapılar **içerir. Telomer** kısa, yinelenen, **T** ve **G'den zengin dizelerden** olup, **5'-TTAGGG-3' dizesinin** değişik sayıda yinelenmesinden meydana gelir.
- **Telomeraz** (telomer terminal transferaz), kromozomal uçlardaki "TTAGGG" tekrarlarının sentezinden sorumlu olan bir enzimdir. Telomeraz, kendi RNA'sı olan, **ribonükleoprotein yapıda** özel bir enzimdir. Bu enzim, **RNA bağımlı DNA polimeraz** aktivitesi olan ve **insanda** bilinen **tek revers transkriptaz**dır. Telomeraz, **kendi RNA'sını kalıp** olarak kullanıp, **revers transkriptaz aktivitesi** ile **telomer**leri sentezler.
- **Yaşlanmanın mekanizmalarından** biri, kromozom uçları olan **telomerlerin kısalmasıdır.** Hücre diferansiye olurken, çoğu normal hücre tipinde telomerler gittikçe kısalır. Hücre bölünmesi sırasında molekülün uç kısımlarındaki **kısalmanın, telomeraz** enzim aktivitesi ile önlendiği ve böylece hücrenin yaşlanmasının engellendiği bildirilmiştir.
- Bu **enzim, hücreler diferansiye** olurken bir taraftan **programlı bir şekilde** gittikçe **azalır.** Tamamıyla diferansiye olmuş bir **hücre istirahat** durumuna girer ve sonunda çoğalma kapasitesini yitirdiğinden ölür. Oysa **telomeraz birçok kanser** tipinde **etkinliğini sürdürür** veya **aktive** edilir. Sonuçta, **telomerlerin uzunluğu sabit kalır** ve **hücre sınırsız sayıda çoğalır** (immortal).
- Son yıllarda yapılan çalışmalarda, birçok kanser çeşidinin taranması, **telomeraz aktivitesi** ile **malignite arasında** çok güçlü **bir ilişkinin** bulunduğunu göstermiştir. Yapılan bu çalışmalarda, **telomeraz aktivitesi,** hematolojik malignensi, primer akciğer karsinomları, hepatosellüler karsinomlar, gastrik karsinomlar, prostat karsinomları ve beyin **tümörlerinin %80-85'inde artmış** olduğu gözlenmektedir.
- Bütün bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, **telomeraz** aktivitesinin, çeşitli **kanserlerin erken teşhisi** ve hastalığın seyrinde **prognostik bir marker** olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca yapılan birçok çalışmada **telomeraz aktivitesi inhibisyonunun kanser tedavisinde** umut vaat eden bir gelişme olabileceği de ileri sürülmektedir.

20. Aşağıdaki DNA bölgelerinden hangisinin, kromozomun stabilizasyonunda görevi vardır? (Nisan-2012)

A) Telomer
B) İntron
C) Ekzon
D) Promotor
E) Satellit DNA

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, ökaryotik hücrelerde kromozomun 3' ucunda yer alan telomerler ve görevinin bilinmesidir.

- **Telomer;**
  - ✓ Normal insan hücreleri belirli sayıda hücre bölünmesini takiben yaşlanma sürecine girerler. Bu dönem replikatif yaşlanma olarak adlandırılır ve telomer kısalmasının buna neden olduğuna inanılmaktadır.

Nükleik Asitler

✓ Her bir **kromozomun 3' uçları, telomer** adı verilen yapılar içerir.

✓ Telomer kısa, yinelenen, **T** ve **G'den zengin dizeler**den oluşur. **5'-TTAGGG- 3'** dizesinin değişik sayılarda yinelenmesinden meydana gelir.

- **İntron-Ekzon;**

✓ hnRNA'da intronlar (**protein kodlamayan** bölgeler) ve ekzonlar (**protein kodlayan** dizeler) diye adlandırılan iki kısım bulunur.

✓ Primer transkripten intronlar uzaklaştırılır, ekzonlar birleştirilir ve olgun mRNA oluşur.

- **Promotor;**

✓ Transkripsiyonda kullanılan DNA üzerinde yer alan başlangıç bölgelerine promoter bölge adı verilir.

✓ **Transkripsiyon promoter** bölgenin **RNA polimeraz** tarafından tanınması ve **bağlanması** ile başlar.

- **Satellit DNA;**

✓ Çok sayıda **tekrarlanan kısa DNA dizileri** olup, memeli DNA'sının yaklaşık %10-15'ini teşkil ederler.

✓ Kromozomun sentromer dahil her tarafında bulunabilen, **kopyalanmayan ökaryotik DNA parçalarıdır.**

21. Fizyolojik pH'da, nükleotitlerin hangi bileşeni negatif yük taşır? (Ağustos-2017 Orijinal)

A) Deoksiriboz
B) Riboz
C) Fosfat grupları
D) Urasil
E) Adenin

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Fosfat gruplarından dolayı negatif yüklü DNA'nın paketlenmesinde Histon proteinleri rol oynar. Histon proteinlerinin zengin olduğu amino asitler aşağıdaki seçeneklerden hangisinde birlikte verilmiştir?** (Ağustos- 2017 BENZERİ)
>
> A) Arjinin - Glutamat
> B) Aspartat - Lizin
> C) Arjinin - Lizin
> D) Lösin - Lizin
> E) Histidin - Glutamat
>
> ***Doğru cevap: C***

DNA ve RNA molekülünün yapısındaki nükleotitler; baz, şeker ve fosfat molekülünden oluşmaktadır. Fosfat molekülü negatif yüklü olduğundan DNA'nın yükü negatiftir. Bu nedenden dolayı histon proteinleri ile DNA etkileşmektedir. Soru bizi DNA'nın yükünün negatifliğine yönlendirmektedir.

- Ribonükleozit ve deoksiribonükleozit fosfatlar (nükleotitler) bütün hücreler için esansiyel olan maddelerdir. Bunlar olmadan ne DNA, ne de RNA sentezlenebilir. Bunun sonucunda da proteinler sentezlenemez ve hücreler prolifere olamaz.

- Bir **bazla, pentoz birleşince "nükleozit"** meydana gelir. A, G, C, T ve U ribonükleozitlerine sırasıyla; adenozin, guanozin, sitidin, timidin ve üridin denir.

- **Nükleotitler, nükleozitlerin** mono, di veya **trifosfat esterleridir.** Fosfat grubu, pentozun 5'-OH grubuna bir ester bağı ile bağlanmıştır. Eğer pentozun 5' karbonuna bir fosfat grubu eklenmişse nükleozit monofosfat (ör. AMP veya CMP) iki fosfat grubu eklenmişse difosfat (ör. ADP) veya üç fosfat grubu eklenmişse de nükleozit trifosfat (ör. ATP)'lar meydana gelir. Bu fosfat grupları nükleotit ve nükleik asitlerin negatif yüklerini sağlar.

- **Histonlar DNA'nın uygun şekilde katlanmasını sağlayan özel proteinlerdir.** Histonlar çok miktarda **lizin** ve **arjinin** içerdikleri için, fizyolojik pH'da pozitif yüklüdürler. Histonlar, pozitif yüklü oldukları için, **negatif yüklü fosfat grupları sayesinde DNA** ile iyonik bağlar kurarlar. Böylece DNA, histonun etrafına uygun şekilde paketlenir ve kromatin yapıyı oluşturur.

22. Aşağıdakilerden hangisi kromatin paketlenmesini başlatır? (Eylül-2012)

A) Telomer dizileri
B) Kaspaz enzimleri
C) Fosfodiester bağları
D) Lamin proteinleri
E) Histon proteinleri

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, replikasyondan sonra DNA'yı paketleyerek yoğun yapılar haline getiren histon proteinlerinin sorgulanmasıdır.

- **Histon proteinleri;**

✓ **DNA'nın uygun şekilde katlanmasını** sağlayan özel proteinlerdir. Küçük proteinlerdir.

✓ Çok miktarda **lizin** ve **arjinin içerdikleri** için, **fizyolojik pH'da pozitif yüklü**dürler.

✓ Pozitif yüklü oldukları için, DNA yapısında yer alan **negatif yüklü** fosfat grupları sayesinde **DNA ile iyonik bağlar** kurarlar. Böylece DNA histonun etrafına sarılarak uygun şekilde katlanır (Şekil).

✓ **H1, H2A, H2B, H3** ve **H4** olmak üzere toplam 4 sınıfı vardır.

✓ Her nükleozomun orta kısmında her birinden ikişer tane olmak üzere H2A, H2B, H3, H4 proteinleri bulunur.

✓ **H1** iki nükleozomun arasında yerleşir, **nükleozomun merkezinde** **yok**tur. Nükleozomların **daha yoğun** yapılar halinde **paketlenmesine** yardımcı olur. DNA'dan **en kolay ayrılan** histon proteini **H1'dir.**

✓ DNA histonların etrafında sarıldıkça **nükleozom,** daha sonra **nükleoflaman** ve en sonunda **kromozom** şeklinde paketlenerek nükleusa girer.

- **Telomerler;**

✓ Kromozom uçlarında bulunan, stabilizasyondan sorumlu olan, 5' TTAGGG-3' dizesinin tekrarlanmasıyla oluşan moleküldür.

- ✓ Dizenin oluşumundan **telomeraz** enzimi sorumludur.
- ✓ Telomerlerin kalınlaşıp kısalması, **hücrenin replikatif yaşlanmasından** sorumludur.

• **Fosfodiester bağları;**

- ✓ **3'-5'** fosfodiester bağları, nükleotitleri fosfat grubu aracılığı ile birbirine bağlayan bağdır.
- ✓ Negatif yüklü ve kovalan bağdır.
- ✓ Kimyasal ve enzimatik hidroliz ile parçalanabilir.
- ✓ Enzimatik hidrolizde nükleazlar görev alır.

• **Lamin proteinler;**

- ✓ Nükleus yaklaşık 30 nm genişliğinde iç ve dış nükleus membranlar olmak üzere, iki membran sisteminin oluşturduğu bir yapı ile çevrelenerek sitoplazmadan ayrılır.
- ✓ Dış nükleus membranı endoplazmik retikulum (ER) ile devam eder. Böylece dış ve iç nükleus zarları arasındaki boşluk doğrudan endoplazmik retikulum lümeni ile bağlanmış olur.
- ✓ Buna karşılık iç nükleus zarı **nükleusa özgü bazı proteinleri** taşır.
- ✓ **İç membranın altında nükleusa yapısal destek** sağlayan **fibröz bir ağ olan nükleus laminası** bulunur.
- ✓ Nükleus laminası, **lamin** adı verilen bir veya daha fazla **fibril proteinin bir araya gelmesi**yle oluşur.
- ✓ **Lamin proteinler**, nükleusa yapısal destek sağlamasına ek olarak nükleus laminası **kromatinin bağlanması**nda da **fonksiyon görmekte**dir.

• **Kaspazlar;**

- ✓ Apopitoz esnasında önemli rol oynayan **sistein-proteaz** grubu enzimlerdir.
- ✓ Açılımı **"Cysteine Aspartate Specific Proteases = Caspase"** şeklindedir.
- ✓ Öncelikle inaktif proteinler olarak sentezlenen bu enzimler çeşitli yollarla aktive edilmelerinin ardından hücresel hedeflerdeki tetrapeptit motifleri tanır ve substratı, bir aspartat kalıntısının karboksil tarafından ayırır.
- ✓ **Hücre ölümü sırasında** meydana gelen pek çok **sellüler** ve **morfolojik değişim**ler, bu **enzimlerin rol oynadığı** bir takım süreçler neticesinde gelişir.

23. Histon asetiltransferaz histon proteinlerini aşağıdaki amino asitlerden hangisini asetilleyerek gevşek kromatin yapısını oluşturur? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Asparajin
B) Histidin
C) Lizin
D) Glutamin
E) Lösin

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Arjinin
II. Histidin
III. Lizin
IV. Glutamin

Histon proteinlerin yapısında yer alan ve kromatin yapının paketlenmesini sağlayan amino asitler hangisinde birlikte verilmiştir? (Nisan-2015 BENZERİ)

A) I ve IV
B) II ve IV
C) I ve III
D) II ve III
E) III ve IV

Doğru cevap: C

Sorunun amacı DNA'nın paketlenmesinde görev alan histon proteinlerinin yapısında yer alan lizin amino asidinin asetilasyonunun kromatin yapıya etkilerinin bilinmesidir.

• **Histonlar;**

- ✓ **DNA'nın** uygun şekilde **katlanmasını sağlayan** özel proteinlerdir.
- ✓ Çok miktarda **lizin** ve **arjinin** içerdikleri için, fizyolojik pH'de **pozitif yüklüdürler.** Pozitif yüklü oldukları için, **negatif yüklü** fosfat grupları sayesinde **DNA ile iyonik bağlar** kurarlar. Böylece **DNA**, histonun etrafına uygun şekilde, **paketlenir** ve **kromatin** yapıyı **oluşturur.**
- ✓ H1, H2A, H2B, H3 ve H4 olmak üzere toplam **4 sınıfı** vardır.
- ✓ Her nükleozomun orta kısmında her birinden ikişer tane olmak üzere H2A, H2B, H3, H4 proteinleri bulunur.
- ✓ **H1** iki nükleozomun arasında yerleşir, **nükleozomun merkezinde** **yok**tur. Nükleozomların **daha yoğun** yapılar halinde **paketlenmesine** yardımcı olur. DNA'dan **en kolay ayrılan** histon proteini H1'dir.
- ✓ DNA histonların etrafında sarıldıkça **nükleozom,** daha sonra **nükleoflaman** ve en sonunda **kromozom** şeklinde paketlenerek nükleusa girer.
- ✓ Histon proteinleri aynı zamanda DNA'nın farklı zamanlarda farklı bölgelerinin ekspresyonunu sağlayan **düzenleyici moleküllerdir**. Histonlar bu düzenleyici etkilerini asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon vb. posttranslasyonel modifikasyonlara uğrayarak gösterir.

- **Histon asetiltransferazlar;**
    - Histon proteinlerin yapısındaki N-terminal **lizin** amino asitlerine **asetil-KoA'**dan aldığı asetil grubunu ekleyerek **ε-N-asetil lizine** çeviren enzimlerdir.
    - Artı yüklü **histon** ve eksi yüklü **DNA omurgası arasındaki** güçlü **bağı zayıflatır** ve kromatinin gevşeterek **ökromatin** haline gelmesine neden olur.
    - Böylece transkripsiyon faktörleri ilgili gene ulaşır.

Nükleik Asitler

- Sonuç olarak **histon asetilasyonu** genellikle ilgili genlerde **transkripsiyonel aktivasyonla** bağlantılıdır.

- **Histon deasetilazlar;**
  - Histon asetilasyonunu **ters çeviren**, yani **asetil grubunu lizinden koparan** enzimlerdir.
  - Histon deasetilasyonu ile kromatin yapı tekrar sıkışır ve **heterokromatin** haline gelir. Böylece **transkripsiyon baskılanır.**
  - Tümör hücrelerinde **histon deasetilasyonunun inhibisyonu**nun **hücre döngüsünün durması** ve **apopitoza gidişe** neden olduğu gösterilmiştir.
  - Bir **histon deasetilaz inhibitörü** olan **"vorinostat"**, refrakter T-hücreli cilt lenfomalarının tedavisinde kullanılmaktadır.

24. Mutasyona açık DNA bölgeleri aşağıdaki dizilerden hangisini yüksek oranda içerir? (Nisan 2010)

A) Adenin-Adenin
B) Sitozin-Timin
C) Sitozin-Guanin
D) Timin-Adenin
E) Guanin-Adenin

Doğru cevap: C

Bu soru Nisan 2010 sınavının biyokimya açısından en zor sorusu idi. Harper ve Lipincot'ta olmayan bu bilgi Lehninger'dan elde edildi.

- Lehninger'e göre sitozin yapısındaki amino grubu, normal hücre koşullarında deaminasyona uğrayarak urasile dönüşür. 24 saatte her 100 milyon sitozinden biri deaminasyona uğrar. Bu durum bir memeli hücresinde 24 saatte ortalama 100 spontan olaya karşılık gelir. Adenin ve guaninin deaminasyonu ise bu miktarın 1/100'i kadardır. Yani **normal şartlarda deaminasyon yolu ile kendi kendine en çok bozulan nükleozit sitozindir.**
- Sonuçta **DNA eşleşmesinde adenin karşısına timin, guanin karşısına sitozin** geldiği için cevap sitozin- timin şıkkı olamaz. Yani cevap **sitozin-guanin** ikilisidir.

25. Aşağıdakilerin hangisinde DNA tamir mekanizmaları etkisizdir? (Nisan-2010)

A) Depürinasyon
B) Replikasyon hataları
C) Timin dimerleri oluşumu
D) Deaminasyon
E) Kromozom translokasyonu

Doğru cevap: E

Soruda, DNA tamir mekanizmalrının bilinmesi istenmektedir.

- **Translokasyon;**
  - ✓ Bir **kromozomun** kaybolan **parçasının** ya da kopan bir parçasının **başka bir kromozoma yapışması** şeklinde görülen kromozomal anomalilerdir.
  - ✓ DNA tamir sistemleri ile **düzeltilemez.** Bazı lösemi, akut miyelositik lösemi, kronik miyelositik lösemi gibi bazı kanser türlerine translokasyonlar neden olmaktadır.
- **Depürinasyonda;**
  - ✓ Pürin bazının yerine pirimidin bazı gelir (transversiyon).
  - ✓ **Mismatch tamir sistemi** ile düzeltilir.
- **Replikasyon hataları;**
  - ✓ DNA sentezi esnasında DNA polimeraz III gibi proofreading enzimleri tarafından tespit edilir ve birkaç aşamada düzeltilir.
- **Timin dimerleri;**
  - ✓ Nükleotit eksizyon tamir sistemi ile kaldırılır.
- **Deaminasyon;**
  - ✓ Sitozindeki amino grubu kaldırılır, urasil oluşur. Baz eksizyon tamiri ile önce **glikozilaz** enzimi urasil bazını kaldırır, sonra diğer tamir enzimleri devreye girer ve hasar düzeltilir.

26. DNA'da deaminasyona uğramış bazları uzaklaştırarak tamirin başlamasına yardımcı olan enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Endonükleaz
B) Ekzonükleaz
C) DNA ligaz
D) DNA polimeraz
E) DNA glikozilaz

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. AP Endonükleaz
II. DNA glikozilaz
III. Ultravioleye özgü ekzinükleaz
IV. DNA ligaz

DNA baz eksizyon tamirinde görev alan enzim veya enzimler yukarıdaki seçeneklerden hangisinde birlikte verilmiştir? (Nisan-2014 BENZERİ)

A) Yalnız I
B) Yalnız IV
C) III ve IV
D) II ve III
E) I, II ve IV

Doğru cevap: E

DNA tamir mekanizmaları zaman zaman TUS'da sorulmaktadır. Bu soruda amaç DNA tamir mekanizmalarından biri olan baz eksizyon tamirinde görevli ilk enzim DNA glikozilazın görevinin bilinmesidir.

- DNA, nükleotit bazlarının değişmesi veya ayrılmasına yol açacak çevresel etkiler altındadır. DNA'ya zarar veren bu maddeler radyasyon veya kimyasal maddelerdir. Ayrıca memelilerde, bir hücrede bulunan DNA'daki bazların binlercesi kendiliğinden ya değişir ya da kaybedilir. Eğer bu **DNA hasarları onarılmazsa, kalıcı mutasyonlar ortaya çıkabilir.**

- Baz eksizyon tamiri ile **iyonize edici radyasyon**, **reaktif oksijen türleri** ve **monofonksiyonel alkilleyici ajanlar** ile oluşan baz hasarları tamir edilir. **DNA** yapısındaki **hasarlı bazı uzaklaştıran** tamir sistemine **"Baz eksizyon tamiri"** denir. Bu sistemde;
  - ✓ **DNA glikozilaz**
  - ✓ **AP** (aprimidinik veya apürinik) **endonükleaz**
  - ✓ **Deoksiriboz fosfat liyaz**
  - ✓ **DNA polimeraz I**
  - ✓ **DNA ligaz** enzimleri arka arkaya çalışır.
- Örneğin;
  - ✓ DNA yapısında yer alan ve bir pirimidin olan **"sitozin"** kendi kendine **deaminasyona** uğrarsa **"urasil"** oluşur.
  - ✓ DNA yapısında yer almaması gereken bu urasili, **DNA glikozilaz** enzimi tanır ve **hasarlı bazı çıkarır**.
  - ✓ Urasilin çıkması ile o bölgede **AP** diye kısaltılan **apirimidinik** (pirimidin olmayan) bir bölge oluşur.
  - ✓ **AP endonükleaz** aradaki fosfodiester bağını keser.
  - ✓ **Deoksiriboz fosfat liyaz** adı verilen bir enzim urasilin çıkması ile geri kalan deoksiriboz ve fosfatı çıkarır.
  - ✓ **DNA polimeraz I**, çıkarılan nükleotitin yerine deoksisitidin monofosfatı (dCMP) ekler.
  - ✓ Son olarak **DNA ligaz** bir fosfodiester bağı ile iki zinciri birbirine bağlar.
- **Endonükleaz – Egzonükleaz;**
  - ✓ DNA bir **polideoksiribonükleotit**tir.
  - ✓ Bu yapıda birbirlerine, kovalan olarak **3' - 5' fosfodiester bağı** ile bağlanmış birçok monodeoksiribonükleotit bulunur.
  - ✓ DNA veya RNA'da nükleotitler arasında bulunan **fosfodiester bağları** ya **kimyasal hidroliz** veya **enzimatik** yoldan **hidroliz ile açılabilir.**
  - ✓ **Enzimatik hidroliz** yapan bu enzimlerin genel adı **nükleaz**dır. DNA'da **deoksiribonükleazlar**, RNA'da ise **ribonükleazlar** bu hidrolizi gerçekleştirir. DNA zincirinin iç ve orta kısımlarındaki nükleotitleri ayıran ve serbestleştiren nükleazlara **endonükleazlar** denir. Zincirin baş veya sonundaki bir nükleotiti serbestleştiren nükleazlara ise **ekzonükleazlar** denir.
- **DNA Ligaz;**
  - ✓ **DNA polimeraz III** ve **DNA polimeraz I**'in yaptıkları zincirler **DNA ligaz** ile **birbirlerine fosfodiester bağı** ile **birleştirilir.** Bu basamakta 1 mol ATP, 1 mol AMP'ye çevrilir.
- **Ultravioleye özgü ABC ekzinükleaz;**
  - ✓ Nükleotit eksizyon tamirinde görevli bir enzim olup pirimidin dimerini tanır ve hasarlı bazın 5' ve 3' yönünde olmak üzere 12 - 13 nükleotiti çıkarır.

27. DNA baz-kesim tamirinde aşağıdaki enzimlerden hangisi rol oynamaz? (Aralık-2010)

A) DNA glikozilaz
B) Endonükleaz
C) DNA metilaz
D) DNA polimeraz I
E) DNA ligaz

Doğru cevap: C

Soruda, baz-eksizyon tamirinde görevli enzimler sorgulanmaktadır. Ancak seçeneğe mismatch tamirinde görevli önemli bir enzimin konulması bir diğer vurgunun bu enzime olduğunu düşündürmektedir.

- **DNA baz kesim (eksizyon) tamirinde;**
  - ✓ Önce hasara uğramış baz, **DNA glikozilaz** enzimi ile uzaklaştırılır.
  - ✓ Sonra **endonükleazlar** bazın kaldırıldığı bölgedeki fosfodiester bağını parçalar.
  - ✓ **Ekzonükleazlar** şeker fosfat artığını uzaklaştırır.
  - ✓ **DNA polimeraz I** boşluğu doldurur.
  - ✓ En sonda **DNA ligaz** yan yana duran iki DNA sarmalını bir fosfodiester bağı ile birleştirir.
- **DNA metilaz** enzimi mismatch tamirinde görevli olup, baz kesim tamirinde görev almaz.

Missmatch tamirinde görevli enzimler

Enzim	Görevi
DAM metilaz	5'- GATC-3' dizesindeki adeninleri metiller
MutS, mutL ve mutH	MutS yeni zincirdeki hatalı eşleşen bazları tanır MutL ve MutH ile kompleks oluşturur ve hasarlı bölgeye bağlanır
Ekzonükleaz I ve X, SSB, DNA helikaz	Hasarlı zinciri bu proteinler birlikte uzaklaştırılır
DNA polimeraz III	Uygun nükleotidi ekler
DNA ligaz	Fosfodiester bağı ile iki zinciri birbirine bağlar

28. HIV enfeksiyonun tedavisinde kullanılan AZT (3-azido-2,3-dideoksitimidin), HIV ile enfekte olmuş hücreleri hangi mekanizmayla etkiler? (Eylül-2005)

A) ATP sentezini engelleyerek
B) RNA'nın işlenmesini engelleyerek
C) RNA polimeraz II enzimini inhibe ederek
D) Revers transkriptaz enzimini inhibe ederek
E) Proteaz enzimini inhibe ederek

Doğru cevap: D

Soruda, Azidotimidinin etki mekanizması sorgulanmaktadır.

- **HIV tedavisinde** kullanılan **Azidotimidin** [Zidovudin= AZT = (3'-azido-2',3'-dideoksitimidin)] şeker birimlerinde kimyasal değişim sonucu elde edilmiş maddelere örnektir.

Nükleik Asitler

- Bilindiği üzere **revers transkriptazın** özelliği **mRNA'dan DNA sentezlemesidir. AZT, revers transkriptazı** inhibe ederek **DNA zincir uzamasını sonlandırır.**

DNA Sentez ve Tamiri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Replikasyon başlangıç noktasını (orjinini) belirleyen hangisidir...** DnaA proteini
2. **İnsanda bulunan tip II topoizomeraz enziminin inhibe eden kemoterapötik ajan...** Etoposit ve tenoposid
3. **Arjinin ve lizinde zengin bazik proteinler olup DNA'nın nükleusta uygun şekilde katlanmasını sağlayan protein...** Histon
4. **Kseroderma pigmentosum adı verilen prekanseröz bir deri lezyonu olan kişilerde eksik olan enzim hangisidir...** UV'ye özgün endonükleaz (veya ekzonükleaz)
5. **DNA'dan UV ışığın neden olduğu timin dimerlerinin kaldırıldığı tamir sistemi...** Nükleotit eksizyon tamiri
6. **Nükleotit eksizyon tamirinde gözlenen bozkluk hangisidir...** Kseroderma pigmentozum
7. **Hangi enzimin aktivitesinin artması kanserle ilişkisi bulunmaktadır...** Telomeraz
8. **Mismatch tamir sisteminde (uyumlu olmayan nükleotid gruplarının çıkarılması) gözlenen bozukluk hangi hastalıkla ilişkilidir...** Herediter nonpolipozis kolon kanseri
9. **Bir maddenin vücuda alındığında karsinojenik olup olmadığı yani Karsinojenik potansiyeli, hangi test ile ölçülür...** Ames testi

RNA YAPISI ve SENTEZİ

1. Hücrede en kısa ömürlü nükleik asit türü aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1987)

A) Mitokondri DNA'sı
B) mRNA
C) tRNA
D) rRNA
E) Çekirdek DNA'sı

Doğru cevap: B

Soruda, nükleik asit metabolizması ile ilgili çok temel bir bilgi yani mRNA'nın yarı ömrünün en kısa nükleik asit türü olduğu sorgulanmaktadır.

- **Messenger RNA (mRNA);**
  - ✓ Hücredeki RNA'ların yaklaşık olarak %5'ini oluşturur.
  - ✓ **Büyüklük açısından en heterojen RNA tipidir.**
  - ✓ Molekül ağırlıkları farklı çok sayıda mRNA, DNA'dan aldığı genetik bilgiyi sitozole taşır. Burada protein sentezi için mRNA kalıp olarak kullanılır.
  - ✓ Prokaryotik mRNA, bir çok proteini kodlar yani polisistroniktir.
  - ✓ Ökaryotik mRNA ise tek bir proteini kodlar yani monosistroniktir.
  - ✓ Genetik materyal içerisinde, **yarı ömrü en kısa** olan nükleik asit türü mRNA olup, yaklaşık **20-30 sn'** lik bir yarı ömrü vardır.
  - ✓ Bir protein sentezlendikten hemen sonra, kalıp olan mRNA'ya ihtiyaç kalmaz ve bu molekül hemen yıkılır.

2. Aşağıdakilerden hangisi DNA'nın promoter adı verilen özel bölümüne bağlanarak etki eden bir enzimdir? (Nisan-1991)

A) DNA ligaz
B) DNA polimeraz
C) RNA polimeraz
D) Ekzonükleaz
E) RNA ligaz

Doğru cevap: C

2007 ve 2014 Tıpta uzmanlık sınavlarında da promoter bölge ile ilgili sorular soruldu. Bu soru promoter bölge ile ilgili olarak sorulmuş olan ilk sorudur.

- **RNA polimeraz;**
  - ✓ DNA sentezinde kullanılan **RNA primerleri hariç tüm RNA'ları sentezler.**
  - ✓ Transkripsiyona uğrayacak gen bölgesinin başında bulunan **nükleotit dizesini (promoter bölge) tanır** ve DNA'ya bağlanır.
  - ✓ RNA polimerazca sentezlenen birime **« primer transkript»** denilir.
  - ✓ **Prokaryotik RNA polimeraz iki alt biriminden oluşur;**
  - ✓ **Kor (çekirdek) enzim:** 2 α, 1 β ve 1 β alt ünitelerinden oluşmuştur. Bu 4 alt birim **5' → 3' polimeraz aktivitesinden** sorumludur. Kor enzim DNA kalıp üzerinde yer alan promoter bölgeyi tanıyamaz.
  - ✓ **Sigma (σ) alt birimi:** DNA üzerindeki **promoter bölgeyi tanır.**
  - ✓ σ alt birim ve kor üniteye holoenzim denir.

3. Aşağıdakilerden hangisi alfa-amanitin ile inhibisyona en duyarlıdır? (Eylül-1994)

A) Protein
B) tRNA
C) mRNA
D) DNA
E) rRNA

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, mRNA üzerinde inhibisyon yapıcı etkisi etkisi olan alfa-amanitinin bilinmesidir.

Ökaryotik hücre çekirdeklerinde bulunan **RNA polimerazlar** üç sınıfa ayrılır:

- **RNA polimeraz I:**
  - ✓ Temel ürünü **rRNA**'lardır.
  - ✓ **α-Amanitin ile inhibe olmaz.**

- **RNA polimeraz II:**
  - ✓ **mRNA** ve bunların öncüllerini **(hnRNA)** ve küçük nüklear **snRNA'ları sentezler.**
  - ✓ RNA polimeraz II, **α-amanitin ile inhibisyona en duyarlı RNA polimeraz**dır.
- **RNA polimeraz III:**
  - ✓ Başlıca ürünü **tRNA**, 5S rRNA gibi küçük RNA'lardır.
  - ✓ α-Amanitin ile inhibisyona orta derecede duyarlıdır.
  - ✓ Bazı antibiyotikler, RNA sentezini inhibe ederek, hücre çoğalmasını önlerler. Örneğin; **rifampin** prokaryotik **RNA polimerazın β-alt birimine bağlanarak** ilk fosfodiester bağının oluşmasını engeller. **Böylece transkripsiyonun başlamasını inhibe** etmiş olur. Rifampin tüberküloz tedavisinde kullanılan bir ilaçtır.
  - ✓ Daktinomisin (aktinomisin D) tümör kemoterapisinde kullanılan ilk ilaçtır. Bu ilaç **DNA'nın minör oluğuna yerleşerek,** RNA polimeraz'ın DNA boyunca ilerlemesini engeller.

4. Genetik materyal olarak RNA içeren bir virüs aşağıdaki enzimlerden hangisi için gerekli bilgiyi taşır? (Nisan- 2003)

A) DNA-bağımlı RNA polimeraz
B) DNA-bağımlı DNA polimeraz
C) Topoizomeraz
D) RNA-bağımlı DNA polimeraz
E) DNA ligaz

Doğru cevap: D

Soruda, replikasyon için bilinmesi gereken temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- Virüsler çoğalabilmeleri için muhakkak bir konakçıya ihtiyaç duyarlar. RNA içeren bir virüs konakçı hücresine girdiğinde **RNA bağımlı DNA polimeraz** ile **(reverse transkriptaz)** viral RNA'nın komplementer DNA'sı sentezlenir.

5. Aşağıdaki nükleik asitlerden hangisinde, bazlarda metilasyon, deaminasyon, redüksiyon gibi modifikasyonlar çok miktarda bulunur? (Eylül- 2003)

A) mRNA
B) rRNA
C) tRNA
D) Çekirdek DNA'sı
E) Mitokondri DNA'sı

Doğru cevap: C

Soruda, nükleik asitlerle ilgili önemli bir bilginin, yani RNA molekülleri üzerinde gerçekleşen posttranskripsiyonel modifikasyonların bilinmesi amaçlanmaktadır.

Transfer RNA (tRNA)

- ✓ RNA'lar arasında tRNA'lar **en küçük** (4S) moleküllerdir. Genellikle 74 ila 95 nükleotitten meydana gelir.
- ✓ Proteinlerin yapısında yer alan 20 amino asidin herbirine özgün **en az bir** adet **tRNA** molekülü vardır.
- ✓ tRNA'lar hücredeki RNA'ların yaklaşık % 15'ini oluştururlar.
- ✓ Genetik materyal içerisinde hatalar tolere edilemezken bir tek **tRNA** moleküllerinde **anormal bazlar** (alkilasyon, metilasyon vb.) **bulunabilir.**
- ✓ Her tRNA kendisine özgün amino asidi taşır ve bunu protein sentezi olan yere götürür. Protein sentezi olan yerde, mRNA'daki genetik koda uygun olan tRNA buraya bağlanır ve taşıdığı amino asidin, uzamakta olan peptit zincirine katılmasını sağlar.
- ✓ Tüm tRNA moleküllerinin primer yapısı yani nükleotit dizesi, **hidrojen köprüleri ile** yonca yaprağı şeklinde **katlanarak sekonder yapıyı** oluşturur. Her tRNA'da beş adet farklı kol bulunur.

Amino asit bağlayıcı kol:

- ✓ Bu kol her zaman **5'-CCA-3'** dizesi ile sonlanır.
- ✓ Amino asitlerin karboksil ucu bu **adenozil bazının 3'-OH** grubuna bir ester bağı ile bağlanır.
- ✓ Amino asitleri **tRNA'ya** ATP'den sağlanan enerji ile **amino-açil-tRNA sentetaz bağlar.**

Antikodon kolu:

- ✓ Bu kolda mRNA'daki kodona karşılık gelen nükleotit dizesi vardır.
- ✓ Antikodon **tRNA'nın özgünlüğünden sorumlu**dur.

D kolu:

- ✓ Dihidroüridin **(D)** bazı içerir.

TΨC kolu:

- ✓ Bu kol Timin (T), psödoüridin **(Ψ)** ve sitozin **(C)** dizesine sahiptir.

Değişken kol:

- ✓ tRNA'nın en değişken kısmıdır.

6. RNA polimerazın çalışması için aşağıdakilerden hangisi gerekli değildir? (Nisan-2006)

A) DNA kalıbı
B) Primerler
C) Transkripsiyon faktörleri
D) Ribonükleozit trifosfatlar
E) Metal iyonları

Doğru cevap: B

Soruda, RNA polimerazın transkripsiyon için gereksinim duyduğu etkenler sorgulanmaktadır. Nisan- 2005'te bu sorudaki seçeneklerin dört tanesi aynı olacak şekilde DNA replikasyonu için gerekli etkenlerin bilinmesi istenmişti.

Nükleik Asitler

- **Transkripsiyon;**
  - ✓ DNA'dan RNA'nın sentezlenmesidir.
  - ✓ Bu olayda görev alan ve **kalıp DNA'dan** RNA sentezleyen enzimlere **RNA polimeraz** denilmektedir.
  - ✓ RNA polimerazın kofaktörü **çinkodur**.
  - ✓ RNApolimeraz, **promoter** adı verilen bölgeyi tanıyarak, DNA'ya bağlandıktan sonra, RNApolimeraz transkripsiyona başlar ve sigma alt birim enzimden ayrılır. RNA polimerazın **sigma alt birimi** sentezin doğrulukla yapılması için önemlidir.
  - ✓ **RNA polimeraz** DNApolimerazlarda olduğu gibi **primere gereksinim duymaz.**
  - ✓ RNA polimerazın **endo- ve ekzonükleaz aktiviteleri yoktur.** Bu nedenle DNA polimeraz gibi **hataları düzeltemez.**
  - ✓ RNA polimerazın **substratları, ribonükleotit trifosfatlardır (ATP, GTP, UTP ve CTP).**
  - ✓ Transkripsiyonun başlaması için **transkripsiyon faktörü** adı verilen en **az 4 faktör** gereklidir.

7. 5'→3' yönünde UGC antikodon dizisine sahip olan tRNA, yine 5'→3' yönünde olmak üzere mRNA'da aşağıdaki dizilerden hangisini tanır? (Eylül-2008)

A) ACG
B) CCA
C) UCA
D) UGA
E) GCA

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, mRNA ile tRNA'nın birbiri ile antiparalel eşleştiğinin bilinmesidir.

- ***Bu tip sorularda dikkat edilecek üç kural vardır;***
  - a. Karşılıklı olan zincirler antiparaleldir.
  - b. Adenin timinle (RNA'da ise adenin karşısına timin değil urasil gelir), guanin sitozinle eşleşir.
  - c. Son kural, zincir her zaman 5' yönünden yazılmak zorundadır.

  tRNA 5'- UGC- 3'

  mRNA 3'- ACG- 5'
- Son kural, soruda da açıkça ifade edildiği üzere, doğru yön **5'- GCA- 3'** şeklindedir.

8. Kalıp DNA'daki 5'-CTG-3' dizisinin tRNA'daki antikodon karşılığı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2011)

A) CUG
B) CTG
C) CAG
D) GAC
E) GCC

Doğru cevap: A

Soruda, transkripsiyon ve translasyon esnasında genetik kod sistemindeki bilgi akışının nasıl olduğunun bilinmesi amaçlanmaktadır.

- ***Bu tip sorularda dikkat edilecek dört kural vardır;***
  - a. Karşılıklı olan zincirler antiparaleldir.
  - b. Adenin timinle (RNA'da ise adenin karşısına timin değil urasil gelir), guanin sitozinle eşleşir.
  - c. mRNA kodlayıcı DNA değil, kalıp DNA'dan sentezlenir.
  - d. Son kural, doğru kabul edilen zincir her zaman 5' yönünden yazılan şıktır.
- Kodlayıcı DNA ....3'-GAC-5'

  Kalıp DNA...........5-CTG-3'

  mRNA.................3-GAC-5'

  tRNA....................5-CUG-3'

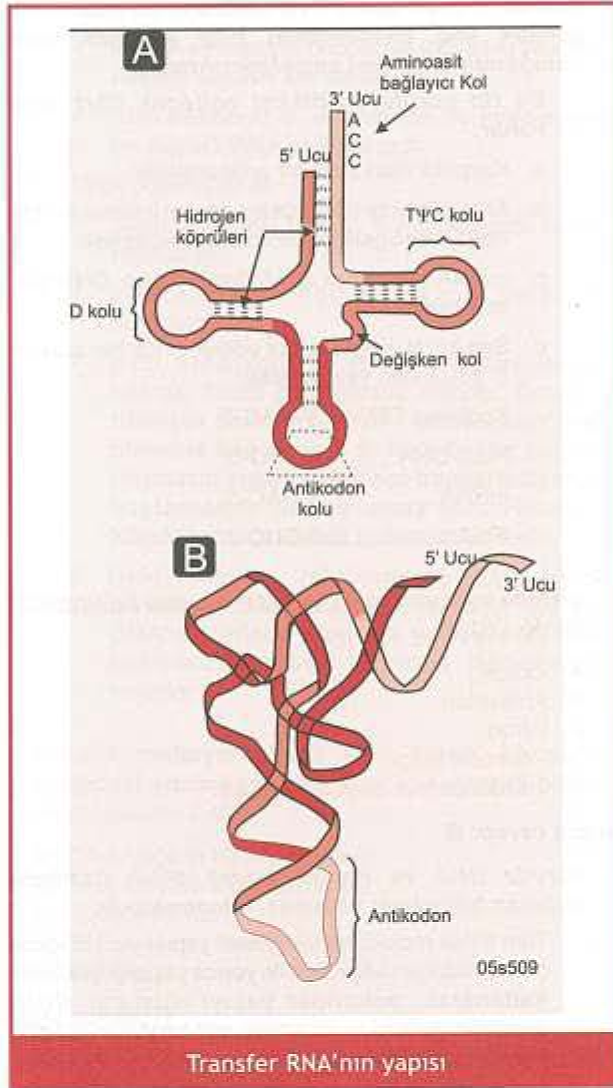
9. DNA'da aşağıdaki bölgelerden hangisi <u>bulunmaz</u>? (Aralık-2010)

A) Ekzon
B) Antikodon
C) İntron
D) Promotor bölge
E) Transkripsiyon başlama bölgesi

Doğru cevap: B

Soruda DNA ve dolaylı olarak tRNA üzerinde bulunan bölgelerin bilinmesi istenmektedir.

- Tüm tRNA moleküllerinin primer yapısı yani nükleotit dizesi, **hidrojen köprüleri ile yonca yaprağı şeklinde katlanarak sekonder yapıyı** oluşturur. tRNA üzerinde antikodon ve amino asit bağlayıcı kol gibi yapılar bulunur.
  - ✓ **Amino asit bağlayıcı kol:** Bu kol her zaman **5'-CCA-3'** dizesi ile sonlanır. Amino asitlerin karboksil ucu bu adenozil bazının 3'-OH grubuna bir ester bağı ile bağlanır. **Amino asitleri tRNA'ya ATPden sağlanan enerji ile aminoaçil- tRNA sentetaz bağlar.**
  - ✓ **Antikodon kolu:** Bu kolda mRNA'daki kodona karşılık gelen nükleotit dizesi vardır. **Antikodon tRNA'nın özgünlüğünden sorumludur.** Dolayısı ile antikodon DNA yapısında bulunmaz, bu yapı **tRNA'ya özgüdür.**
- hnRNA'da **intronlar** (protein kodlamayan bölgeler) ve **ekzonlar** (protein kodlayan dizeler) diye adlandırılan iki kısım bulunur. Pre mRNA'dan **intronlar uzaklaştırılır, ekzonlar birleştirilir** ve **olgun mRNA** oluşur.
- DNA üzerinde yer alan başlangıç bölgelerine **promoter bölge** adı verilir. **Transkripsiyon promoter** bölgenin **RNA polimeraz** tarafından tanınması ve **bağlanması** ile başlar. **Promoter** bölgeye somut bir örnek olarak; prokaryotlarda bulunan ve **transkripsiyon başlangıç noktasından** on nükleotit önde olduğu için **(-) 10 dize** veya özel adıyla **pribnow kutusu** verilebilir.



Transfer RNA'nın yapısı

10. Aşağıdaki biyomoleküllerden hangisi olağan görevinin dışında, katalizör rolü de üstlenir? (Nisan-2007)

A) DNA
B) Kolesterol
C) Fosfolipit
D) Karbonhidrat
E) RNA

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, bazı RNA molekülleri (ribozimler, ribonükleazlar vb) üzerinde enzimatik aktivite olduğunun bilinmesidir.

- **Protein sentezinde üç tip RNA rol oynar;**
  - ✓ Ribozomal RNA (rRNA), Transfer RNA (tRNA), Mesajcı RNA (mRNA)
- RNA moleküllerinde düz zincirlidir ve fosfodiester bağı ile birleşmiş ribonükleotitlerden oluşur.
- Ayrıca bazı RNA moleküllerinin katalitik etkisi olup, enzimatik işlev görebilir.
  - ✓ **Örnek; ribozimler, ribonükleazlar** ve **peptidil transferazlar** verilebilir.
  - ✓ RNA'ların enzimatik aktivesinin olduğuna en güzel örneklerden biri peptidil transferaz enzimidir. Peptid bağlarının oluşumu **peptidil transferaz** tarafından katalizlenir.
  - ✓ Peptidil transferaz aktivitesi, 50S ribozomal alt birimin **23S rRNA'sında** bulunur.
  - ✓ Peptidil transferaz **ATP gerektirmez.**
  - ✓ **Kloramfenikol, prokaryotik** 50S ribozomal subünitteki **peptidil transferazı** inhibe ederken,
  - ✓ **Siklohekzimit, ökaryotik** hücrelerdeki 60S ribozomal subünitteki **peptidil transferazı** eder.

11. Aşağıdakilerden hangisi protein sentezinde doğrudan görev almaz? (Aralık-2010)

A) mRNA
B) tRNA
C) rRNA
D) Ribozim
E) Küçük nükleer RNA

Doğru cevap: E

Soruda RNA moleküllerinin temel görevlerinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Small nükleer RNA (snRNA):**
  - ✓ mRNA'nın işlenmesine ve gen düzenlenmesine katılır.
  - ✓ Protein sentezinde doğrudan görev alan bir yapı değildir.
  - ✓ U1, U2, U4, U5 ve U6 adı verilenler **intronların çıkarılması** ve **hnRNA'nın mRNA'ya dönüşmesi işlemine katılır.**
  - ✓ U4 ve U6 poliA kuyruğu işlemi için gerekli olduğu düşünülmektedir.
- **Protein sentezinde üç tip RNA rol oynar;**
  - ✓ Ribozomal RNA (rRNA), Transfer RNA (tRNA), Mesajcı RNA (mRNA)
- RNA moleküllerinde düz zincirlidir ve fosfodiester bağı ile birleşmiş ribonükleotitlerden oluşur.
- Ayrıca bazı RNA moleküllerinin katalitik etkisi olup, enzimatik işlev görebilir.
  - ✓ **Örnek; ribozimler, ribonükleazlar** ve **peptidil transferazlar** verilebilir.

12. Başlama ve sonlanma kodonları dahil olmak üzere 600 nükleotitden oluşan bir DNA molekülü, en fazla kaç amino asitlik bir proteini kodlar? (Mayıs-2011)

A) 200
B) 199
C) 101
D) 100
E) 99

Doğru cevap: E

İyi kurgulanmış bir soru olup, sorunun amacı, DNA molekülü yapısının ve protein sentezinin basamaklarının bilinmesidir.

- **DNA çift sarmallı** bir moleküldür.
- Protein sentezi esnasında **DNA'daki genetik bilgi mRNA**'ya geçer. Bu esnada **DNA'nın tek sarmalı kalıp** olarak kullanılır ve mRNA sentezi gerçekleşir.
- mRNA üzerinde her üç dizelik nükleotitlere **kodon** adı verilir. Her bir kodon bir **amino asite özel**dir.
- **Başlangıç** kodonuna **metiyonin** içeren tRNA oturur.
- **Sonlanma** kodonu herhangi bir **amino asit kodlamaz**.
- Bu bilgilerin ışığı altında;
  - ✓ **600 nükleotitten oluşan çift sarmallı DNA**'da **bir sarmal 300 nükleotit** içerir.
  - ✓ Bu rakamı **üçe böldüğümüzde kodon sayısını** olan **100 rakamını** buluruz.
  - ✓ Amino asit kodlamayan **sonlanma kodonunu çıkarırsak** toplam **99 amino asit** kodlanır.

13. RNA sentezi ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Nisan-2012)

A) RNA polimerazın 3'-5' ekzonükleaz aktivitesi yoktur.
B) DNA replikasyonu ve transkripsiyondaki hata oranı yaklaşık aynıdır.
C) Promotor, RNA polimerazın bağlandığı DNA bölgesidir.
D) Ökaryotlarda farklı RNA'lar, farklı RNA polimerazlar tarafından sentezlenir.
E) Ökaryotlarda mRNA sentezini polimeraz II katalizler.

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, transkripsiyonda görev alan RNA polimeraz enzimleri ve başlıca özelliklerinin bilinmesidir.

- DNA üzerinde yer alan ve RNA polimerazın bağlanabileceği başlangıç bölgelerine **promotor bölge** adı verilir. Transkripsiyon promoter bölgenin **RNA polimeraz** tarafından tanınması ve **bağlanması** ile başlar.
- **Holoenzim** DNA'ya bağlandıktan sonra, RNA polimeraz **transkripsiyona başlar.**
- **RNA polimeraz** DNA polimerazlarda olduğu gibi bir **primere gereksinim duymaz.**
- RNA polimerazın **endo- ve ekzonükleaz aktiviteleri yoktur**. Bu nedenle DNA polimeraz gibi **hataları düzeltemez.**
- **Ökaryotik** hücre çekirdeklerinde bulunan **RNA polimerazlar üç sınıfa ayrılır:**
  - ✓ **RNA polimeraz I:** Temel ürünü **rRNA'lar** dır. α-Amanitin ile inhibe olmaz.
  - ✓ **RNA polimeraz II: mRNA** ve bunların öncüllerini **(hnRNA) ve** küçük nükleer RNA'ları **(snRNA)** sentezler.

    RNA polimeraz II, **α-amanitin ile inhibisyona en duyarlı** polimerazdır.
  - ✓ **RNA polimeraz III:** Başlıca ürünü **tRNA**, 5S rRNA gibi küçük RNA'lardır. Alfa-amanitin ile inhibisyona orta derecede duyarlıdır.

RNA Yapısı ve Sentezi İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Bir proteinin sentezinden sorumlu mRNA bölgesine ne ad verilir... Sistron
2. Alfa amanitinle inhibisyona en duyarlı enzim hangisidir... RNA polimeraz II
3. Transkripsiyonun sonlanmasını sağlayan bölgeye ne ad verilir... Rho faktörü

POSTTRANSKRİPSİYONEL MODİFİKASYONLAR

1. Ökaryotlarda pre-mRNA'nın işlenmesinde aşağıdaki mekanizmalardan hangisi <u>rol almaz</u>? (Eylül-2006)

A) 5' ucuna "cap" eklenmesi
B) 3' ucuna poli(A) kuyruğu eklenmesi
C) Homolog rekombinasyon
D) Splicing
E) Alternatif splicing

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, öncül mRNA üzerinde gerçekleşen posttranskripsiyonel modifikasyonların bilinmesidir.

- **Homolog rekombinasyon;**
  - ✓ Benzer veya aynı dizilere sahip DNA iplikleri arasında ***nükleotit*** dizilerinin birbiriyle yer değiştirdiği bir ***genetik rekombinasyon*** tipidir.
  - ✓ Bu süreç sırasında DNA birkaç kere kesilir, sonra da ***birleştirilir.***
  - ✓ **Homolog rekombinasyon, DNA'daki çift iplikli kırıkların hatasız tamirinde** kullanılmanın yanı sıra, **mayoz bölünme sırasında krosover yoluyla yeni DNA dizi bileşimlerinin (kombinasyonlarını) oluşumunu** da sağlar.
- **RNA'lar sentezlendikten sonra,** bunlar üzerinde sonradan **yapılan her türlü değişikliğe posttranskripsiyonel modifikasyon** denilmektedir.
- **Messenger RNAlarda (mRNA) posttranskripsiyonel modifikasyon;**
  - ✓ RNA polimeraz II tarafından çekirdekte sentezlenen RNA molekülüne primer transkript veya heterojen nükleer RNA (hnRNA)'da denilmektedir.
  - ✓ hnRNA'lar sitozolik mRNA'da bulunan dizeleri de içerir. Bir seri modifikasyon sonrası olgun sitoplazmik mRNA'lar oluşur.

1. 5' Ucunda 7-metil guanozin şapka oluşumu:
  - ✓ Bu **hnRNA'da oluşan ilk oluşan değişimdir.**
  - ✓ Şapkayı 7-metilguanozin oluşturur.
  - ✓ **Guaninin metilasyonu sitoplazmada 7-metil transferaz enzimi ile S-Adenozil metiyoninden** sağlanır.

Nükleik Asitler

✓ Bu şapka hem **translasyonun başlamasına yardımcı** olur, hem de **5' ucunu ekzonükleaz saldırıya karşı koruyarak mRNA'nın dayanıklılığını** artırır.

2. **Poli A kuyruğu eklenmesi:**

✓ mRNA'nın 3' ucuna **poli A polimeraz tarafından 40-200 adet adenin nükleotiti eklenir.**

✓ Bu poli A kuyruğu, **3' ucunu ekzonükleaz aktiviteye karşı koruyarak mRNA'ların dayanıklılığını artırır** ve nükleusdan çıkışlarını hızlandırır.

✓ mRNA sitozole girdikten sonra poli-A kuyruğu gittikçe kısaltılır.

3. **İntronların uzaklaştırılması:**

✓ hnRNA'da intronlar (protein kodlamayan bölgeler) ve ekzonlar (protein kodlayan dizeler) diye adlandırılan iki kısım bulunur.

✓ Primer transkripten **intronlar uzaklaştırılır, ekzonlar birleştirilir ve olgun mRNA** oluşur.

4. **Splicing:**

✓ **Ekzonların birleştirilmesine splicing** denir.

✓ Bu işlemde, genellikle snRNA'ların proteinlerle birleşmiş hali olan **snRNPs** (small nükleer ribonükleoprotein partikülleri) **aracılığı ile iki ekzon birbirine birleştirilir.**

✓ Bazen de pre mRNA farklı dokularda farklı şekilde işlenerek **aynı pre mRNA'dan dokuya farklı proteinler** üretilebilmektedir. Bu olaya ise **alternatif splicing** denir.

✓ Otoimmun ve genellikle ölümcül seyreden bir hastalık olan **Sistemik Lupus Eritematozus'ta, snRNPs gibi bazı proteinlere karşı otoantikorlar gelişir.**

✓ Yine **β-talasemi, β-globin zinciri için gerekli olan mRNA'nın sentezi sırasında ekzonların hatalı birleştirilmesi** ile giden kalıtsal bir hastalıktır.

2. Ökaryotik mRNA nın işlenmesi sürecinde gen ile ilişkili olarak aşağıdaki dizilerden hangisi kesilip çıkartılır? (Eylül 2007)

A) Ekzon
B) İntron
C) Promoter
D) Tekrar dizileri
E) Poli A ucu

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, öncül mRNA üzerinde gerçekleşen posttranskripsiyonel modifikasyonların bilinmesidir.

- **İntronların uzaklaştırılması;**

✓ Pre mRNA'da **intronlar (protein kodlamayan bölgeler)** ve **ekzonlar (protein kodlayan dizeler)** diye adlandırılan iki kısım bulunur.

✓ Primer transkripten **intronlar uzaklaştırılır, ekzonlar birleştirilir ve olgun mRNA** oluşur.

Posttranskripsiyonel Modifikasyonlar İle İgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **DNA üzerinde bulunan ve protein kodlayan bölgeye ne ad verilir...** Ekzon
2. **Heterojen nükleer RNA veya diğer adı ile pre mRNA'nın yapısından intronların çıkarılıp ekzonların birleşmesini sağlayan proteinlere ne ad verilir...** Küçük nükleer Ribonükleoprotein (snRNP)
3. **snRNP adı verilen proteinlere karşı otoantikorlar hangi hastalığa özgüdür...** Sistemik Lupus Eritematozus
4. **Ekzonların hatalı birleşmesi hangi hastalığa özgüdür...** Beta Talasemi

PROTEİN SENTEZİ

1. Genetik kod ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Eylül-2007)

A) Genetik kod canlılar arasında ortaktır.
B) Bir amino asit için birden fazla kodon bulunur.
C) Amino asit kodlamayan kodonlar bulunur.
D) Genetik kodun şifrelenmesinde 3 nükleotit bir kodonu tanımlar.
E) Aynı kodon birden fazla amino asidi kodlar.

Doğru cevap: E

Soruda, protein sentezi ile ilgili çok temel bazı bilgilerin bilinmesi istenmektedir.

- **Genetik kod;**

✓ Evrenseldir. Birçok canlıda aynı kodon aynı amino aside karşılık gelir.

✓ Genetik kod sisteminde üç tane nükleotit bir kodonu oluşturur.

✓ Kodonları oluşturan nükleotit dizeleri daima 5'-ucundan 3'-ucuna doğru yazılır.

✓ Toplam 4 baz bulunduğu ve bir kodonda da 3 baz olduğu için 64 tane değişik baz kombinasyonu (64 değişik kodon) olabilir.

✓ Örneğin; **5'-AUG-3' metiyonin amino asidini** kodlar. 64 kodondan 61'i protein yapısında bulunan 20 amino asidi kodlarken üç tanesi sonlanma kodonudur. Sonuçta 20 amino asit var, 61 adet kodon, yani birçok amino asidin birden fazla şifresi bulunur.

✓ Kodonlardan 3 tanesi (UAG, UGA ve UAA) herhangi bir amino asidi kodlamazlar. Bunlar sonlanma (stop veya saçma) kodonlarıdır. mRNA'da bu kodonlardan birine gelinince, bu **peptit zincirinin sentezinin bittiğini** gösteren bir sinyaldir.

2. **Prokaryot hücrelerde mRNA'nın başlangıçtaki kodonuna bağlanan aminoaçil-tRNA hangisidir?** (Nisan-1992)

A) Glisil tRNA
B) N-Formilglisil tRNA
C) Lizil tRNA
D) N-Formilmetiyonil tRNA
E) Tirozinil tRNA

Doğru cevap: D

Prokaryotlarda protein sentezinin başlangıcının metiyonin ile olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

- **Prokaryotlarda protein** sentezinin başlangıcında translasyon sistemini oluşturan bileşenlerin bir araya gelmesi gerekir. Ancak bundan sonra peptid bağı oluşur.
- Bu bileşenler başlıca şunlardır;
  - ✓ **30 S ribozomal alt birim**
  - ✓ Sentezlenecek proteinin **mRNA'sı**
  - ✓ mRNA'daki ilk kodona uygun **f-metiyonil-tRNA**
  - ✓ **GTP** (enerji sağlar)
  - ✓ **Başlangıç faktörleri** (BF=İF)

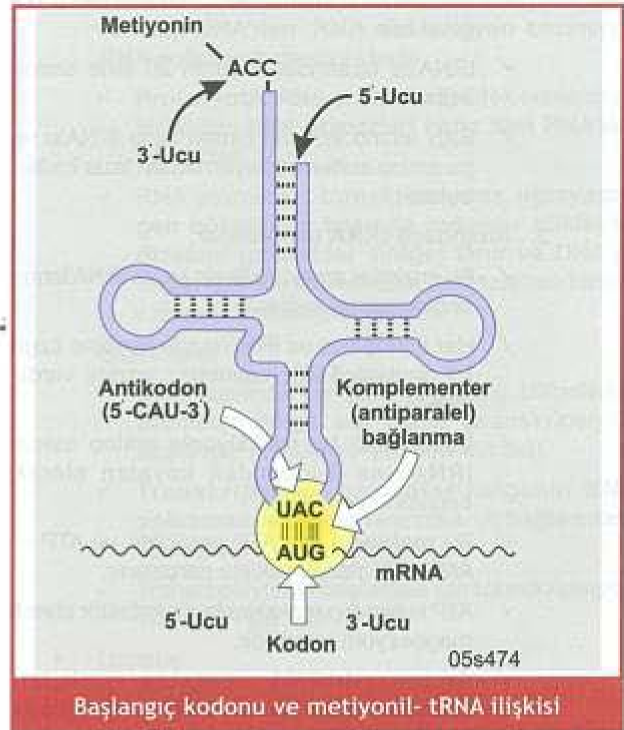
3. **Ökaryotik hücrelerde protein sentezi her zaman aşağıdaki amino asitlerden hangisi ile başlar?** (Nisan-2012)

A) Metiyonin
B) Arjinin
C) Histidin
D) Triptofan
E) Lizin

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, ökaryotlarda protein sentezini başlatan amino asidin bilinmesidir.

- Protein sentezinin başlangıcında translasyon sistemini oluşturan bileşenlerin bir araya gelmesi gerekir. Ancak bun- dan sonra peptit bağı oluşur. Bu bileşenler başlıca şunlardır;
  - ✓ **30 S ribozomal alt birim**
  - ✓ Sentezlenecek proteine ait **mRNA**
  - ✓ mRNA'daki ilk kodona uygun **f-metyonin-tRNA**
  - ✓ **GTP** (enerji sağlar)
  - ✓ **Başlangıç faktörleri** (BF=İF).
- **Başlangıç kodonu;**
  - ✓ **mRNA'nın başındaki ilk kodon** olan **5-'AUG-3'**, özel bir **başlangıç tRNA**'sı tarafından **tanınır** (Şekil).
  - ✓ Bu tanınmayı E.coli'de BF-2, insanda ise eİF-2 (eukaryotik initiation faktör-2) hızlandırır.
  - ✓ **Bakteri** ve **mitokondrilerde** başlangıç tRNA'sı **N-formil metiyonin** taşır.
- **Arjinin;**
  - ✓ **Nitrik oksitin** öncülüdür.
  - ✓ **Bazik** bir amino asittir.
  - ✓ Çocukluk çağında **yarı esansiyeldir.**
  - ✓ Karaciğerde **arjinaz** enzimi etkisiyle direkt olarak **üreye** dönüştürülebilen tek amino asittir.
- **Histidin;**
  - ✓ **İmidazol halkası** içeren, **bazik** bir amino asittir.
  - ✓ **Bulunduğu ortama** ve iyonik çevreye göre **yükünü en kolay değiştirebilen** amino asittir.
  - ✓ **Tamponlama kapasitesi en yüksek** olan amino asittir.
  - ✓ Ayrıca **hemoglobinin yapısı** ve **fonksiyonu için önemlidir.**
  - ✓ **Histaminin** öncülüdür.
- **Triptofan;**
  - ✓ **Esansiyel** bir amino asittir.
  - ✓ **Serotonin, melatonin** ve **nikotinamitin** (niasin) öncülüdür.
- **Lizin;**
  - ✓ **Lösin** ile birlikte **saf ketojeniktir.**
  - ✓ **Bazik** yapıdadır.
  - ✓ **Transaminasyona girmeyen** üç amino asitten **(lizin, treonin** ve **prolin)** biridir.



Başlangıç kodonu ve metiyonil- tRNA ilişkisi

4. **Protein sentezinde başlangıç kodonuna uygun amino asit tRNA'ya bağlanırken aşağıdakilerden hangisine ihtiyaç <u>yoktur</u>?** (Eylül-2013 Orijinal)

A) tRNA
B) GTP
C) Metiyonin
D) Mg^{++}
E) Metiyonil tRNA sentetaz

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi prokaryotlarda protein sentezinin başlangıç aşamasında gerekli değildir? (Eylül-2013 BENZERİ)

A) GTP
B) ATP
C) Formilmetiyonil t-RNA
D) Başlangıç faktörleri
E) 30 S ribozomal RNA

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, protein sentezinin başlangıç aşamasında görev alan etkenlerin bilinmesidir. Protein sentezinin başlaması için GTP'ye, amino asidin t-RNA'ya bağlanması için ATP'ye ihtiyaç vardır.

- Bir polipeptit zincirinin sentezlenebilmesi için çok sayıda faktör gereklidir. Translasyon için gerekli bileşenler;

1. Amino asitler;

✓ Sentezlenecek proteine ait tüm amino asitler ortamda bulunmak zorundadır.

2. Taşıyıcı RNA (tRNA);

✓ Her amino asit için en az bir tane özgün tRNA gereklidir.

✓ tRNA'lar tarafından taşınan 20 tane amino asit vardır.

✓ Bazı amino asitlerin birden fazla tRNA'sı ve bu amino asitleri kodlayan birden fazla kodon bulunur.

3. Aminoaçil-tRNA sentetazlar;

✓ Bu enzimler amino asitlerin kendi tRNA'larına bağlanmasını sağlar.

✓ Her amino asit ve tRNA'sı için kendine özgü bir aminoaçil-tRNA sentetaz enzimi vardır (Şekil).

✓ İki aşamalı bir reaksiyonla amino asidin tRNA'sına 3'-ucundan kovalan olarak bağlanması sağlanır.

✓ Bu reaksiyon için ATP gereklidir ve ATP → AMP+PP olacak şekilde parçalanır.

✓ ATP kullanılan reaksiyonlarda kofaktör olarak magnezyum gereklidir.

✓ **Aminoaçil-tRNA sentetaz** enzimleri **substratlarına** (amino asit ve tRNA) son derece **özgüldür.** Kendine ait olmayan amino asit ve tRNA'larla raksiyona girmezler. Böylece **kodlama hataları engellenmiş** olur.

4. Mesajcı RNA;

✓ Sentezlenecek polipeptide uygun mRNA gereklidir. Bu mRNA translasyonda kalıp olarak kullanılır.

5. Fonksiyonel ribozomlar;

✓ Ribozomlar proteinler ve rRNA'lardan oluşmuş yapılardır.

✓ Sedimentasyon katsayıları ve S (svedberg) değerleri birbirinden ayrılan iki farklı üniteden oluşurlar.

✓ Prokaryotik ribozomlar 30S ve 50S olmak üzere 2 alt üniteden oluşurlar ve beraber oldukları zaman bunların değeri 70S'dir.

✓ **A ve P bölgeleri:** Ribozomlarda tRNA'ların bağlandığı A ve P bölgeleri olmak üzere 2 kısım vardır. A ve P bölgeleri ribozomun 2 alt ünitesi boyunca uzanır.

✓ Translasyon esnasında A-bölgesinin içinde bulunan kodona uygun aminoaçil-tRNA buraya bağlanır ve amino asit peptit dizesine eklenir.

✓ P bölgesindeki kodona ise peptidil-tRNA oturmuştur. Bu tRNA sentezlenen peptit zinciri taşır.

6. Başlangıç, uzama ve sonlanma faktörleri;

✓ Protein sentezinin üç aşaması için gereklidir.

7. ATP ve GTP gibi enerji kaynakları;

✓ Uzamakta olan polipeptit zincire 1 amino asidin eklenebilmesi için 4 yüksek enerjili bağın parçalanması gerekir.

Bu enerji ATP ve GTP'den sağlanmaktadır.

- **Başlangıç kodonu;**

✓ **mRNA'nın başındaki ilk kodon** olan **5-'AUG-3'**, özel bir **başlangıç tRNA**'sı tarafından **tanınır.**

✓ Bu tanınmayı E.coli'de BF-2, insanda ise eİF-2 (eukaryotik initiation faktör-2) hızlandırır.

✓ **Bakteri** ve **mitokondrilerde** başlangıç tRNA'sı **N-formilmetiyonin** taşır. Ökaryotik hücrelerde ise başlangıç tRNA'sı **metiyonin** taşır.

- GTP, **protein sentezinde** amino asitlerin başlangıç ve uzama aşamasında **peptit bağlarının oluşumu**nda gerekli olan **enerjiyi sağlar. GTP, aminoaçil-tRNA** oluşurken **kullanılan bir molekül değil**dir.

- **Protein sentezinin başlangıcında** translasyon sistemini oluşturan bileşenlerin bir araya gelmesi gerekir. Ancak bundan sonra peptit bağı oluşur. Bu bileşenler başlıca şunlardır;

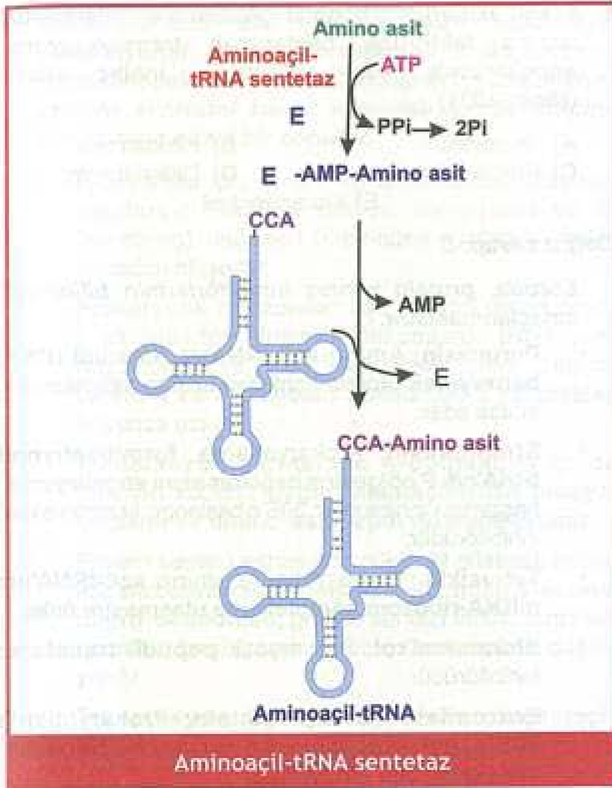
✓ **30 S ribozomal alt birim**, sentezlenecek proteinin **mRNA**'sı

✓ mRNA'daki ilk kodona uygun **f-metiyonin-tRNA**

✓ **GTP** (enerji sağlar)

✓ **Başlangıç faktörleri** (BF).

Nükleik Asitler



Aminoaçil-tRNA sentetaz

5. Protein sentezinde enerji kaynağı olarak doğrudan kullanılan nükleotitler aşağıdakilerin hangisinde verilmiştir? (Nisan-2015 Orijinal)

A) ATP – CTP
B) GTP – CTP
C) OTP – UTP
D) ATP – UTP
E) GTP – ATP

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Protein sentezlenirken uzamakta olan polipeptit zincirine 1 amino asit eklenmesi için kaç adet yüksek enerjili (ATP+GTP şeklinde) fosfat bağı parçalanmalıdır?** (Nisan-2015 BENZERİ)
>
> A) 1 B) 2
> C) 3 D) 4
> E) 5
>
> ***Doğru cevap: D***

Çeşitli metabolik aktivitelerde kullanılan nükleotitler zaman zaman sorgulanabilmektedir. Protein sentezinde kullanılan enerji kaynaklarını sorgulayan kolay sayılabilecek bir sorudur.

- Uzamakta olan polipeptit zincirine 1 amino asidin eklenebilmesi için 4 yüksek enerjili bağın parçalanması gerekir. **Bu enerji ATP ve GTP den sağlanmaktadır.**
- **Glukoneogenez** yolunda **iki molekül laktat**tan bir molekül **glukoz** oluşması için **iki adet GTP** ve **dört adet ATP** gerekmektedir.

6. Aşağıdakilerden hangisi RNA sentezi için gerekli <u>değildir</u>? (Nisan-2014 Orijinal)

A) Nükleotitler
B) RNA polimeraz
C) DNA kalıp
D) Peptidil transferaz
E) Transkripsiyon faktörleri

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki enzimlerden hangisi protein sentezinde görevlidir?** (Nisan-2014 BENZERİ)
>
> A) Pribnow kutusu
> B) Prokaryotik RNA polimeraz
> C) Kalıp DNA zinciri
> D) DNA helikaz
> E) Peptidil transferaz
>
> ***Doğru cevap: E***

Replikasyon ve transkripsiyon konuları TUS'da her zaman önemlidir. Bu soruda amaç transkripsiyon için gerekli faktörlerin bilinmesidir.

- **DNA**'dan **RNA sentezlenmesine** transkripsiyon **denilmektedir**. Bu olayda temel olarak görev alan ve **kalıp DNA'dan RNA sentezleyen** enzimlere **RNA polimeraz** denilmektedir.
  - ✓ **Prokaryotik RNA polimeraz,** DNA sentezinde kullanılan **RNA primerleri hariç tüm RNA'ları sentezler.**
  - ✓ RNA polimeraz, **transkripsiyona uğrayacak gen bölgesinin başında bulunan nükleotit dizesini (promoter bölge)** tanır ve DNA'ya bağlanır. RNA polimerazca sentezlenen birime **« primer transkript»** denilir.
- **Başlangıç;**
  - ✓ DNA üzerinde yer alan başlangıç bölgelerine promoter bölge adı verilir (transkripsiyon başlangıç noktası ve pribnow kutusu).
  - ✓ **Transkripsiyon promoter** bölgenin **RNA polimeraz** tarafından tanınması ve **bağlanması** ile başlar.
  - ✓ Transkripsiyonun başlaması için **transkripsiyon faktörleri** gereklidir.
- **Uzama;**
  - ✓ **Holoenzim DNA'ya bağlandıktan** sonra, **RNA polimeraz transkripsiyona başlar** ve sigma alt birim enzimden ayrılır. - RNA polimerazın sigma alt birimi sentezin doğrulukla yapılması için önemlidir.
  - ✓ **RNA polimeraz** DNA polimerazlarda olduğu gibi **bir primere gereksinim duymaz.** RNA polimerazın **endo-** ve **ekzonükleaz aktiviteleri yoktur**. Bu nedenle **DNA polimeraz** gibi hataları **düzeltemez.**
  - ✓ RNA polimerazın **substratları, ribonükleotit trifosfatlar**dır (ATP, GTP, UTP ve CTP).

Nükleik Asitler

✓ **RNA polimeraz ilerledikçe** DNA çift sarmalı açılır ve hem **negatif** hemde **pozitif süperkoiller** meydana gelir.

Pozitif süperkoiller **«giraz»**, negatif süperkoiller ise **«topoizomeraz I»** enzimi ile rahatlatılır.

- **Peptidil transferaz** enzimi, protein sentezlenirken peptit bağı oluşumundan sorumludur. RNA sentezi ile ilgili bir görevi yoktur.

7. Prokaryotik hücrelerde aşağıdaki protein sentezi inhibitörlerinden hangisi, peptidil transferaz aktivitesini inhibe eder? (Eylül-2004)

A) Puromisin
B) Tetrasiklin
C) Eritromisin
D) Streptomisin
E) Kloramfenikol

Doğru cevap: E

Soruda protein sentez inhibitörlerinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Peptit bağlarının oluşumu peptidil transferaz tarafından katalizlenir.** Peptidil transferaz aktivitesi, 50S ribozomal alt birimin 23S rRNA'sında bulunur. Peptidil transferaz ATP gerektirmez.
- **Kloramfenikol prokaryotik 50S ribozomal subünitteki peptidil transferazı** inhibe ederken, **siklohekzimit ökaryotik hücrelerdeki 60S ribozomal subünitteki peptidil transferazı** eder.

PROTEİN BİYOSENTEZİ İNHİBİTÖRLERİ

- **Puromisin:** Aminoaçil tRNA (tirozinil-tRNA) analoğudur. Ribozomda A bölgesine bağlanır ve peptidin ribozomdan ayrılmasına engel olur. Hem prokaryot hem de ökoryotlarda etkilidir.
- **Streptomisin:** 30 S ribozomal RNA'ya bağlanarak yapısını bozar ve protein sentezini başlangıç aşamasında engeller.
- **Neomisin, Gentamisin:** Ribozomların küçük alt birimine streptomisinden farklı bir bölgeye bağlanır ve genetik kodun hatalı okunmasına yol açarak protein sentezini başlangıç aşamasında inhibe ederler.
- **Tetrasiklinler:** 30 S ribozomal RNA ile etkileşerek aminoaçil tRNA'ların bakteri ribozomunda A (acceptor) bölgesine bağlanmasını engelleyerek protein sentezini inhibe ederler
- **Kloromfenikol:** Prokaryotik peptidil transferaz aktivitesini bloke eder. Yüksek dozları mitokondrial protein sentezini de inhibe eder.
- **Eritromisin:** 50S ribozomal RNA alt birimine bağlanır ve polipeptid zincirinin ribozomdan ayrıldığı kanalı kapatır. Böylece translokasyonu engeller ve protein sentezini uzama safhasında inhibe eder
- **Siklohekzimit:** Ökaryotta 6OS'in peptidil transferaz aktivitesini inhibe eder.
- **Difteri ekzotoksini ve psödomonas aureginoza ekzotoksin A:** Ököryotik uzama faktörü (eEF) II'yi inaktive eder. Böylece translokasyon inhibe olur.

8. Aşağıdakilerden hangisi ökaryotik hücrelerde uzama faktörüne bağlanarak translokasyonu engelleyerek protein sentezini inhibe eder? (Nisan-2001)

A) Tetrasiklin
B) Klindamisin
C) Kolera toksini
D) Difteri toksini
E) Kloramfenikol

Doğru cevap: D

Soruda, protein sentez inhibitörlerinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Puromisin; Amino açil-tRNA'ya (tirozinil tRNA) benzeyerek** protein sentezini uzama aşamasında inhibe eder.
- **Streptomisin;** Prokaryotlarda, **formilmetiyonil-tRNA'nın P bölgesine bağlanmasını engelleyerek** başlamayı inhibe eder. 30S'e başlangıç kompleksinin inhibitörüdür.
- **Tetrasiklin;** Prokaryotlarda **amino açil-tRNA'nın mRNA-ribozom kompleksine ulaşmasını** önler.
- **Kloramfenikol;** Prokaryotik **peptidil transferaz** inhibitörüdür.
- **Eritromisin ve Klindamisin;** Prokaryotlarda **50S'e** geri dönüşümsüz olarak **bağlanarak** translokasyonu inhibe eder.
- **Siklohekzimit; Ökaryotik hücrelerde peptidil transferazı** inhibe eder.
- **Difteri toksini ve Pseudomonas aeruginosa ekzotoksin A;** Ökaryot hücrelerde uzama faktörü-2'ye **(=Elongating factor 2, EF- 2)** bağlanarak **translokasyonu engeller.** Bu toksinler protein sentezini **uzama aşamasında inhibe eder.**

9. Tetrasiklinler aşağıdaki mekanizmalardan hangisiyle bakteri ribozomunda A bölgesine bloke ederek protein sentezini inhibe eder? (Eylül-2014 Orijinal)

A) Genetik kodun hatalı okunmasına neden olarak
B) Protein sentezinin başlamasını inhibe ederek
C) Aminoaçil tRNA'ların bağlanmasını engelleyerek
D) Peptit bağı oluşumuna katılıp prematür polipeptid oluşumuna neden olarak
E) 80S ribozomunun peptidil transferaz aktivitesini engelleyerek

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Tetrasiklin
II. Streptomisin
III. Kloramfenikol

Yukarıdaki ilaçlardan hangisi veya hangileri 30 s inhibitörü antibiyotiklerden değildir? (Eylül-2014 BENZERİ)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve III
E) I ve II

Doğru cevap: C

Nükleik Asitler

Antibiyotiklerin etki mekanizmaları biyokimya, mikrobiyoloji ve farmakoloji derslerinde sorulabilecek ortak konulardandır. Tetrasiklinin protein sentezini hangi aşamada inhibe ettiğini sorgulayan güzel bir sorudur.

- Ribozomlar proteinler ve rRNA'lardan oluşmuş yapılardır. Sedimentasyon katsayıları ve S (svedberg) değerleri birbirinden ayrılan iki farklı üniteden oluşurlar.
- **Prokaryotik ribozomlar 30S** ve **50S** olmak üzere 2 alt üniteden oluşur. Ribozomlarda tRNA'ların bağlandığı A ve P bölgeleri olmak üzere 2 kısım vardır. A ve P bölgeleri ribozomun 2 alt ünitesi boyunca uzanır.
- **Translasyon esnasında A-bölgesi**nin içinde bulunan kodona **uygun aminaçil-tRNA buraya bağlanır** ve **amino asit peptit dizesine eklenir**.
- Protein sentezi esnasında nükleotit alfabesi, amino asit alfabesine çevrilir. **mRNA 5'-ucundan 3'-ucuna doğru okunurken,** protein sentezi amino terminal ucundan başlayarak karboksi terminaline doğru yapılır.
- **Translasyon üç ayrı aşamada** gerçekleşir. **Başlangıç, uzama** ve **sonlanma**;

Başlangıç;

✓ Protein sentezinin başlangıcında translasyon sistemini oluşturan bileşenlerin bir araya gelmesi gerekir. Ancak bundan sonra peptit bağı oluşur. Bu bileşenler başlıca şunlardır;

- **30 S ribozomal alt birim**
- **Sentezlenecek proteine ait mRNA**
- **mRNA'daki ilk kodona uygun f-metyonin tRNA**
- **GTP (enerji sağlar)**
- **Başlangıç faktörleri (BF=İF)**

✓ **mRNA'nın başındaki ilk kodon** olan **5-'AUG-3'**, özel bir **başlangıç tRNA**'sı tarafından **tanınır.** Bu tanınmayı E.coli'de BF-2, insanda ise eİF-2 (eukaryotik initiation faktör-2) hızlandırır. **Bakteri** ve **mitokondrilerde** başlangıç tRNA'sı **N-formilmetiyonin** taşır.

✓ Streptomisin: **Prokaryotlarda,** formil metiyonil tRNA'nın P bölgesine bağlanmasını engelleyerek başlamayı inhibe eder. 30S'e bağlanarak yapısını bozar.

✓ **Tetrasiklin,** prokaryotlarda **amino açil-tRNA'nın** mRNA-ribozom kompleksinde A bölgesine ulaşmasını önler.

Uzama (Elongasyon);

✓ Uzama aşamasında, polipeptit zincirinin karboksil ucuna amino asitler eklenir. Peptit bağlarının oluşumunu peptidil transferaz enzimi katalizler. **Kendi içinde üç safhada gerçekleşir .**

A. Aminoaçil-tRNA'nın A bölgesine bağlanması:

✓ Doğru aminoaçil-tRNA'nın A noktasına bağlanması, uygun kodon tanınmasını gerektirir.

✓ Bağlanma için eEF-1α ve GTP gereklidir.

✓ **Puromisin, aminoaçil-transfer RNA**'ya **(tirozinil-tRNA)** benzer ve A bölgesine bağlanarak **protein sentezini uzama fazında** durdurur.

B. Peptit bağı oluşumu:

✓ **Peptit bağlarının** oluşumu **peptidil transferaz tarafından katalizlenir.**

✓ Peptidil transferaz aktivitesi, 50S ribozomal alt birimin 23S rRNA'sında bulunur.

✓ Peptidil transferaz ATP gerektirmez.

✓ **Kloramfenikol prokaryotik** 50S ribozomal subünitteki **peptidil transferazı inhibe** ederken, **siklohekzimit ökaryotik** hücrelerdeki 60S ribozomal subünitteki **peptidil transferazı** inhibe eder.

Translokasyon (yer değiştirme);

✓ Peptit bağı oluştuktan sonra ribozom, mRNA üzerinde 3'-ucuna doğru 3 nükleotit (bir kodon) boyunca ilerler. Bu olaya **translokasyon** denir.

✓ E.Colide translokasyon için EF-2 (UF-2) ve GTP gereklidir. Ökaryotlarda da yer değiştirme için eEF-2'ye gereksinim vardır.

✓ **Difteri toksini** ve **Psödomonas aeruginosa ekzotoksin A, eEF-2'yi (UF-2) inhibe** ederek translokasyonu engeller. Bu toksinler, adenozin difosfat ribozu (**ADP-riboz**) okside nikotinamit adenin dinükleotitten (NAD^+) eEF-2 içindeki bir histidine taşınmasını katalizler. **ADP ribozilasyonu, eEF-2'yi inaktive eder.** Sonuç olarak bu toksinler protein sentezini uzama safhasında durdurur.

✓ **Klindamisin, Eritromisin** 50s ribozomal alt birime bağlanarak, **fusidik asit translokasyonu** engelleyerek protein sentezini uzama fazında inhibe eder.

10. Polipeptit sentezlenirken yapısına bir amino asit yerine farklı bir amino asidin girmesi sonucu oluşan mutasyon tipine ne ad verilir? (Nisan-2009)

A) Anlamsız
B) Delesyon
C) Yanlış anlamlı
D) Sessiz
E) Çerçeve kayması

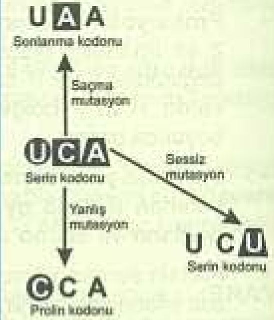
Doğru cevap: C

Soruda mutasyonların bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Baz değişimleri:** En sık karşılaşılan mutasyonlardır. İki tipi bulunur;
  - ✓ **Transisyon:** Bir pürin, başka bir pürinle veya bir pirimidin başka bir pirimidinle yer değiştirir.
  - ✓ **Transversiyon:** Pürin pirimidinle, pirimidin pürinle yer değiştirir.
- mRNA zincirinde bir nükleotit bazının değişmesi sonucu (nokta mutasyonu) aşağıda anlatılan 3 durumdan biri ortaya çıkar;

Nükleik Asitler

Birinci baz	İkinci baz: U	İkinci baz: C	İkinci baz: A	İkinci baz: G	Üçüncü baz
U	UUU Phe	UCU Ser	UAU Tyr	UGU Cys	U
U	UUC Phe	UCC Ser	UAC Tyr	UGC Cys	C
U	UUA Leu	UCA Ser	UAA Stop	UGA Stop	A
U	UUG Leu	UCG Ser	UAG Stop	UGG Trp	G
C	CUU Leu	CCU Pro	CAU His	CGU Arg	U
C	CUC Leu	CCC Pro	CAC His	CGC Arg	C
C	CUA Leu	CCA Pro	CAA Gln	CGA Arg	A
C	CUG Leu	CCG Pro	CAG Gln	CGG Arg	G
A	AUU Ile	ACU Thr	AAU Asn	AGU Ser	U
A	AUC Ile	ACC Thr	AAC Asn	AGC Ser	C
A	AUA Ile	ACA Thr	AAA Lys	AGA Arg	A
A	AUG Met / Start	ACG Thr	AAG Lys	AGG Arg	G
G	GUU Val	GCU Ala	GAU Asp	GGU Gly	U
G	GUC Val	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gly	C
G	GUA Val	GCA Ala	GAA Glu	GGA Gly	A
G	GUG Val	GCG Ala	GAG Glu	GGG Gly	G



Genetik kod tablosu ve mutasyon örnekleri

✓ **Sessiz mutasyon;**

- Değişmiş bazı içeren kodon gene aynı amino asidi kodlayabilir.
- Örneğin; serin amino asidinin kodonu normalde UCA bazlarını içerir. Eğer bu kodonda son baz U olursa (UCU olacaktır), sonuç pek değişmez. Çünkü UCU kodonu da serin amino asidin kodlar. Bu nedenle buna "sessiz-mutasyon" denmektedir.

✓ **Yanlış (missense) anlamlı mutasyon;**

- Baz değişikliği olan kodon normal amino asidinden farklı, başka bir amino asidi kodlayabilir.
- Örneğin; serin kodonunda (UCA) ilk baz değişirse ve CCA olursa, bu kodon prolin amino asidini kodlar. Yanlış bir amino asidin kodlanmasına, yanlış mutasyon denir. **Örnek; β zincirinde** 6. amino asit olan **glutamat** yerine **valin** geçmesi ile oluşan **HbS (orak hücreli anemi).**

✓ **Saçma (nonsense) veya anlamsız mutasyon;**

- Baz değişikliği sonucu amino asit kodlayan bir kodon, sonlanma kodonu haline gelebilir.
- Örneğin, serin kodonunda (UCA) ikinci baz değişir ve C yerine A gelirse UAA kodonu oluşur. Bu bir sonlanma kodonudur ve translasyon bu noktada durur. Uygun olmayan bir sonlanma kodonu oluştuğu için buna "saçma" mutasyon denmiştir.

- **Çerçeve kayma mutasyonu;**
  - Genetik kod belirli bir başlangıç noktasından okunmaya başlar. Başlangıcından sonra baz dizeleri devamlı bir şekildedir. **Genetik kodda kodonları oluşturan üçlü baz dizeleri ayrılmamıştır.** Bazlar devamlı bir şekilde yazılmışlardır. Kodon'un bittiği veya başladığı yere ait bir işaret yoktur.
  - **Örneğin;** kodda bazlar (1-2-3-4-5-6-7-8-9-...) şeklinde yazılmıştır. Ama bunlar aslında (1-2-3/4-5-6/7-8-9/) şeklinde okunurlar. Eğer bu devamlı şekilde yazılmış **baz dizesinden bir veya daha fazla nükleotit çıkarsa (delesyon olursa) veya eklenirse (adisyon)** buna **çerçeve-kayması mutasyon** denir. Örneğin; yukarıda verilen örnekte aradan nükleotit kaybolursa baz dizeleri (1-2-4/5-6-7/8-9-10/) şekline dönüşür. Bunun sonucunda hatanın olduğu yerden itibaren tüm üçlü bazların okunuşu değişir. Sonuçta **mutasyon olan noktadan sonraki amino asit dizesi tamamen değişebilir.** En tehlikeli mutasyon şekli budur.
  - Eğer mutasyon sonucu 3 nükleotit eklenmişse, peptite yeni bir amino asit eklenir veya 3 nükleotit delesyona uğramışsa, peptitten de bir amino asit kaybedilir. Böyle durumlarda genetik kodun çerçevesi kaymaz.

"Genetik kod tablosu ve mutasyon örnekleri" başlıklı şekile bakınız.

Nükleik Asitler

11. Aşağıdakilerden hangisi otozomal resesif kalıtımın bir özelliği değildir? (Nisan-2007)

A) Hasta bireyin tüm çocukları mutant alleli taşır.
B) Ebeveynlerin taşıyıcı olması durumunda hastalık F1 neslinde 1/2 oranında görülür.
C) Erkek ve dişi eşit oranda etkilenir.
D) Hasta bireylerin ebeveynleri çoğunlukla sağlıklıdır.
E) Hastalık normal alleli taşımayan bireylerde görülür.

Doğru cevap: B

Biyokimyada sorulması düşük olasılığı olan bir kalıtım sorusudur.

- **Otozomal Resesif (OR) Kalıtım;**
  - ✓ Bu kalıtım tipinde etkilenmiş kişinin hem annesi hem de babası taşıyıcıdır.
  - ✓ Etkilenmiş kişinin 1/2 olasılıkla her bir hastalık allelini her iki atadan alması gerektiğinden kişi, **1/2 x 1/2 = 1/4** olasılıkla hasta olacaktır.
  - ✓ Bu kalıtım tipi de, otozomal dominant kalıtım gibi cinsiyet ayırt etmez. Kızlar ve erkekler eşit olasılıkla hastalanırlar.
  - ✓ Bir resesif alelin etkisi kuşaklar boyu gizli kalabilir.
  - ✓ Fenotipik olarak ortaya çıkabilmesi için iki taşıyıcının (heterozigotun) karşılaşması gerektiğinden; **Akrabalık** durumlarında OR hastalıların sıklığı çok artar.

Protein Biyosentezi İnhibitörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Aşağıdakilerden hangisi prokaryotik hücrede 30 S başlangıç kompleksinin bileşeni değildir... ATP
2. Aminoaçil-transfer RNA'ya (tirozinil-tRNA) benzer ve A bölgesine bağlanarak protein sentezini uzama fazında durduran madde... Puromisin
3. Ökaryotik hücrelerdeki 60S ribozomal subünitteki peptidil transferazı inhibe eden madde... Siklohekzimit
4. Hangi kimyasal madde çerçeve kayması mutasyona yol açar... Akridinler

POSTTRANSLASYONEL MODİFİKASYONLAR

1. Aşağıdakilerden hangisinde RNA görev almaz? (Nisan-2014 Orijinal)

A) Protein sentezinin başlaması
B) Protein sentezinin sonlanması
C) Amino asit zincirinin uzaması
D) Sentez sonrası protein modifikasyonu
E) Amino asitlerin aktivasyonu

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisinde RNA'nın görevi yoktur? (Nisan-2014 BENZERİ)

A) Translasyon
B) Peptit bağlarının oluşumu
C) İntronların çıkarılması
D) Posttranslasyonel modifikasyon
E) Heterojen nükleer RNA'nın 3' ucuna Poli A kuyruğunun eklenmesi

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, RNA'ların görevlerinin bilinmesine yöneliktir. İşaretlenecek seçenek itibariyle soru kolay bir sorudur.

- **Protein Sentezinin Başlaması;**
  - ✓ Protein sentezinin başlangıcında translasyon sistemini oluşturan bileşenlerin bir araya gelmesi gerekir. Ancak bundan sonra peptit bağı oluşur. Bu bileşenler başlıca şunlardır;
    - **30 S** ribozomal **alt birim**
    - Sentezlenecek proteine ait **mRNA**
    - mRNA'daki ilk kodona uygun **f-metyonin tRNA**
    - **GTP** (enerji sağlar)
    - **Başlangıç faktörleri** (BF=İF)
- **Uzama;**
  - ✓ Uzama aşamasında, polipeptit zincirinin karboksil ucuna amino asitler eklenir. Peptit bağlarının oluşumunu peptidil transferaz enzimi katalizler. Uzama kendi içinde **üç safhada gerçekleşir;**

A) Aminoaçil-tRNA'nın A bölgesine bağlanması:

- Doğru aminoaçil-tRNA'nın A noktasına bağlanması, uygun kodon tanınmasını gerektirir. Bağlanma için eEF-1α ve GTP gereklidir.
- **Puromisin, aminoaçil-transfer RNA**'ya **(tirozinil-tRNA)** benzer ve A bölgesine bağlanarak **protein sentezini uzama fazında** durdurur.

B) Peptit bağı oluşumu;

- **Peptit bağlarının** oluşumu **peptidil transferaz tarafından katalizlenir.**
- Peptidil transferaz aktivitesi, 50S ribozomal alt birimin 23S rRNA'sında bulunur. Peptidil transferaz ATP gerektirmez.
- **Kloramfenikol prokaryotik** 50S ribozomal subünitteki **peptidil transferazı inhibe** ederken, **siklohekzimit ökaryotik** hücrelerdeki 60S ribozomal subünitteki **peptidil transferazı** inhibe eder.

C) Translokasyon (yer değiştirme);

- Peptit bağı oluştuktan sonra ribozom, mRNA üzerinde 3'-ucuna doğru 3 nükleotit (bir kodon) boyunca ilerler. Bu olaya **translokasyon** denir.

Nükleik Asitler

- E.Colide translokasyon için e E F - 2 (UF-2) ve GTP gereklidir. Ökaryotlarda da yer değiştirme için EF- 2'ye gereksinim vardır.
- **Protein Sentezinin Sonlanması;**
  - ✓ Translasyon esnasında, **mRNA'da üç sonlanma kodonundan birisi** gelince, peptit zincirinin **uzaması sonlanır.**
  - ✓ Bu iş için GTP kullanılır.
  - ✓ E.Coli'de bu kodonları salınım veya sonlanım faktörleri (SF) tanır.
  - ✓ **SF-1** UAA ve UAG, **SF-2** UGA ve UAA **sonlanım kodonlarını tanır. SF-3** ise **GTP bağlar.**
- **Amino asitlerin Aktivasyonu;**
  - ✓ **Aminoaçil-tRNA sentetaz** amino asitlerin kendi tRNA'larına bağlanmasını sağlar.
  - ✓ Her amino asit ve tRNA'sı için kendine özgü bir **aminoaçil-tRNA sentetaz** enzimi vardır.
  - ✓ İki aşamalı bir reaksiyonla amino asidin tRNA'sına 3'- ucundan kovalan olarak bağlanması sağlanır.
  - ✓ Bu reaksiyon için ATP gereklidir ve ATP → AMP+PP olacak şekilde parçalanır.
- **Protein Sentezi Sonrası Modifikasyon;**
  - ✓ Polipeptit zincirlerinin çoğunda kovalan modifikasyonlar meydana gelir.
  - ✓ Bu değişimler ya polipeptit zinciri ribozom üzerindeyken veya sentez tamamlanıp ribozomdan ayrıldıktan sonra endoplazmk retikulum veya golgide olabilir.
  - ✓ Değişimler translasyon başladıktan sonra ortaya çıktığı için, bunlara **"posttranslasyonel (translasyon sonrası) modifikasyonlar"** denmiştir. Post-translasyonel modifikasyonlarda **RNA'nın görevi yoktur.**

2. Proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonuna örnek olmayan aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2000)

A) Fosforilasyon
B) Glikozilasyon
C) İntronların çıkarılması
D) Zimojen endoproteazlar
E) Hidroksilasyon

Doğru cevap: C

Soruda, translasyon sonrası modifikasyonların bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Polipeptit zincirlerinin çoğunda kovalent modifikasyonlar meydana gelir. Bu değişimler ya polipeptit zinciri ribozom üzerindeyken veya sentez tamamlanıp ribozomdan ayrıldıktan sonra olabilir. Değişimler translasyon başladıktan sonra ortaya çıktığı için, bunlara **"posttranslasyonel (translasyon sonrası) modifikasyonlar"** denmiştir. Posttranslasyonel modifikasyonlara ait bazı örnekler şunlardır;

✓ **Kısaltma;**
- Hücre dışına salgılanmak üzere sentezlenen proteinlerin çoğu önce büyük, öncül moleküller halindedir. Bu öncül moleküller hücre içinde **inaktiftirler.**
- Özelleşmiş bazı endoproteaz enzimleri ile protein zincirlerinden bazı kısımlar uzaklaştırılır. Böylece **aktif protein molekülü oluşur** ve hücre içinde farklı yerlerde gerçekleşebilir.
- Örneğin; pankreatik bir zimogen olan **tripsinojen**, ince bağırsaklarda kısaltılarak aktif **tripsin** haline dönüşür.

✓ **Sinyal peptit kaybı;**
- Bazı sentezlenen proteinlerde amino terminal uçta 15-30 amino asitlik bir **sinyal peptit** bulunur.
- Bu sinyal peptit **proteinin hücreden kullanılacağı yere ulaşmasını sağlar** ve **spesifik peptidazlarla** uzaklaştırılır.
- Örneğin; insülinden sinyal peptidin ayrılması.

✓ **Fosforilasyon;**
- Protein yapısında fosforlanan üç amino asit bulunur. Bunlar; **serin, treonin** ve **tirozin**dir.
- Bu **fosforilasyon** reaksiyonlarını bir grup **protein kinaz** enzimleri katalizler.
- **Defosforilasyonu** ise hücre içinde bulunan **protein fosfataz** lar gerçekleştirir.
- Fosforilasyon sonucu proteinin fonksiyonel aktivitesi artabilir veya azalabilir.
- Protein yapısında fosforlanan en önemli aminoasit **serindir.**

✓ **Glikozilasyon (Glikozillenme);**
- Hücre zarının yapısına katılacak veya hücre dışına salgılanacak proteinlerin çoğunda karbonhidrat zincirleri vardır.
- Karbonhidrat'lar **serin** veya **treoninin** hidroksil gruplarına **(0-glikozit)** veya **asparajinin** amino grubuna **(N- glikozit)** bağlanmıştır.
- Glikozillenme işlevi **golgi** ve **endoplazmik retikulumda** meydana gelir.

✓ **Hidroksilasyon;**
- Kollajen'in α-zincirlerinde bulunan prolin ve lizin amino asitleri endoplazmik retikulumda hidroksillenir.
- **İdrarda OH-prolin artışı kemik harabiyetinin göstergesidir.**

✓ **Metillenme;**
- **3-Metilhistidin,** miyofibriler proteinler olan aktin ve miyozinin yapı taşı olup **idrarla atılımı kas harabiyetinin göstergesidir.**

- 4-metil lizin ve 6-N-metillizin, miyozinin yapısında yer alırken, **ε-N-metillizin, karnitin sentezinde** yer alır.

✓ **Karboksillenme;**

- **γ-Karboksiglutamat oluşumu K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinde** (faktör II, VII, IX ve X) ayrıca protein C ve protein S yapısında önemlidir.
- Bunun dışında **osteokalsin** gibi kemik proteinlerinin yapısında da **γ- karboksi glutamat oluşumu gereklidir.**

✓ **Desmozin;**

- Birbirine **çapraz bağlarla bağlanmış dört adet lizin kalıntısından** oluşur ve **elastinin esnekliğini verir**. İzodesmozin desmozinin izomeridir.

✓ **İzoprenil birimlerin eklenmesi;**

- **Kolesterol biyosentezi** sırasında oluşan izopren birimleri çeşitli proteinlere eklenebilir.
- İzopren birimleri proteindeki **sistein kalıntılarına** bağlanır.
- Örneğin; **ras proteinleri, Ras onkojenler, proto onkojenler** ve **G proteinleri**.

✓ **Diğer kovalen modifikasyonlar;**

- Bunlar arasında bir proteinin fonksiyonel aktivitesi için gerekli olan modifikasyonlar sayılabilir.
- Örneğin; bir vitamin olan **biyotinin, karboksilaz enzimlerine kovalent bağlanması.**

✓ **β-alanin;**

- Koenzim A ve pantotenik asidin yapısında yer alır.
- Herhangi bir protein yapısında yer almaz.

✓ **Selenosistein;**

- Proteinlerin yapısında seyrek olarak izlenen ve kendine ait **tRNA'sı** olan, **posttranslasyonel modifikasyonla üretilmeyen** ve **Selenyum taşıyan** bir amino asittir.
- **Tiyoredoksin redüktaz** ve **glutatyon peroksidaz** gibi enzimlerin aktif merkezlerinde yer alır.

3. Aşağıdaki amino asitlerden hangisi, translasyon sonrası modifikasyona uğramadan ribozomlarda tRNA aracılığıyla polipeptit zincire katılır? (Nisan-2003)

A) Hidroksilizin
B) Selenosistein
C) Metilhistidin
D) Hidroksiprolin
E) Gama- karboksiglutamat

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, selenosisteinin posttranslasyonel modifikasyona uğramayan bir amino asit olduğu bilgisinin bilinmesidir.

- **Selenosistein;**
  - Proteinlerin yapısında seyrek olarak izlenen ve kendine ait **tRNA'sı** olan, **posttranslasyonel modifikasyonla üretilmeyen** ve **selenyum taşıyan** bir amino asittir.
  - **Tiyoredoksin redüktaz** ve **glutatyon peroksidaz** gibi enzimlerin aktif merkezlerinde yer alır.
- Hidroksilizin, hidroksiprolin, 3- Metil histidin ve gama karboksiglutamat posttranslasyonel modifikasyonla oluşan amino asitlere örnektir.

4. Proteinlerin yapısında yer alan aşağıdaki amino asitlerden hangisinin yan zincirinde hidroksilasyon, metilasyon ve koenzim bağlanması modifikasyonlarının tümü görünür? (Eylül-2014 Orijinal)

A) Prolin
B) Lösin
C) Glisin
D) Lizin
E) Arjinin

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Karboksilaz enzimlerinin yapısında prostetik grup olarak yer alan biyotinin bağlandığı amino asit aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-2014 BENZERİ)
>
> A) Prolin
> B) Lösin
> C) Glisin
> D) Lizin
> E) Arjinin
>
> ***Doğru cevap: D***

Posttranslasyonel modifikasyonlar biyokimya açısından en önemli konulardan birisi olup, bu sorunun amacı hem lizin ile ilgili temel bazı bilgileri sorgulamak hem de bilgiyi sentezleyebilmeyi ölçmektir.

- **Lizin;**
  - ✓ Bazik, esansiyel ve saf ketojenik bir amino asittir.
  - ✓ Kollajen sentezi sırasında lizin yan zincirleri **lizin hidroksilaz** enziminin yardımıyla hidroksillenmekte ve reaksiyon sonucu hidroksilizin oluşur. Oluşan **hidroksilizin** kollajen sentezine katılır.
  - ✓ Lipit metabolizmasında bulunan yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasında görev alan **karnitin** önemli bir Posttranslasyonel amino asittir. **Karnitin, lizinin metillenmesiyle sentezlenir.**
  - ✓ Karboksilasyon reaksiyonlarında görevli karboksilazların aktif hale geçmesi için koenzim olarak **biyotinin kovalan bir şekilde lizine bağlanması** gerekir. Biyotinin kovalent bağlı şekline **biositin** denir.

Posttranslasyonel Modifikasyonlar İle İgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Protein yapısında fosforlanan en önemli amino asit hangisidir... Serin
2. Karnitin yapısında yer alan posttranslasyonel amino asit hangisidir... Metil- Lizin
3. Osteokalsin gibi kemik proteinlerinin yapısında görev alan posttranslasyonel amino asit hangisidir... γ- Karboksiglutamat
4. Hangi amino asit herhangi protein yapısında yer almaz... Beta-alanin
5. Safra tuzu oluşumu için gerekli olan Taurin hangi amino asitten elde edilir... Sistein

BİYOMOLEKÜLER TEKNOLOJİ

1.

I. Restriksiyon endonükleaz
II. DNA ligaz
III. Telomeraz

Yukarıdaki enzimlerden hangileri rekombinant DNA elde etmek için gereklidir? (Eylül-2014 Orijinal)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve III
E) I ve II

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

DNA üzerinde kesim yaparak yapışkan uçlar meydana getiren enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1997, Eylül-2014 BENZERİ)

A) DNA polimeraz
B) Terminal transferaz
C) DNA bağımlı RNA polimeraz
D) DNA helikaz
E) Sınırlayıcı endonükleaz

Doğru cevap: E

Gelişen teknoloji ile birlikte birçok yeni test üretilmiştir. Biyoteknoloji ve moleküler biyoloji sorulabilecek güncel konulardan birisidir. Son yıllarda genetik bilimindeki ilerlemeler ile hastalıkların tanısında moleküler tanı yöntemleri giderek önem kazanmaktadır. Sorunun amacı Rekombinant DNA teknolojisinde kullanılan enzimlerden bazılarının bilinmesidir.

- **Sınırlayıcı endonükleazlar (Restriksiyon endonükleaz);**
  - ✓ Uzun olan çift sarmallı DNA'yı özel bazı bölgelerinden tanıyarak keserler. Böylece daha küçük ve sınırlanmış DNA parçaları elde edilir.
  - ✓ Bu enzimler genellikle **DNA'yı** 4 ila 6 baz çiftinden oluşmuş ve **palindrom** adı verilen **bölgelerden tanırlar.**
  - ✓ DNA'yı kestiklerinde **yapışkan** veya **kör uçlar oluşur.** Bu bölgeler değişik enzimler ve teknikler kullanılarak işlem yapılmaktadır.
- **Palindrom;**
  - ✓ Çift zincirli DNA'da aynı yönde okunduğunda aynı dizeleri içeren bölgelerdir.
  - ✓ Örneğin **5'-GAATTC-3'** dizesine **komplementer** olan **DNA zinciri 3'-CTTAAG-5'** dür. Eğer bu ikinci parça **5' yönünden okunursa 5'-GAATTC-3'** olduğu görülür. Bu dize spesifik bir **restriksiyon endonükleaz** olan **EcoRI** (Escherichia Coli RY13) tarafından **tanınır** ve kesilir.
  - ✓ **Restriksiyon endonükleaz** enzimleri **DNA'yı kestiklerinde yapışkan** veya **yapışkan olmayan (kör) uçlar** oluşur. Bu bölgelere DNA ligaz gibi değişik enzimler ve teknikler kullanılarak işlem yapılabilmektedir.
  - ✓ **DNA Ligaz,** DNA polimeraz III ve DNA polimeraz I'in yaptıkları zincirler DNA ligaz ile **birbirlerine fosfodiester bağı ile birleştirilir.** Bu enzim **aynı zamanda DNA onarımı** ve **rekombinant DNA çalışmalarında** iki komşu zinciri birbirine **fosfodiester ile bağlamak için kullanılan bir enzimdir.**

Rekombinant DNA teknolojisinde kullanılan enzimler ve görevleri

Enzim	Görevi
Tip II restriksiyon endonükleazlar	DNA'yı palindrom adı verilen bölgelerdeki fosfodiester bağlarını keser
DNA ligaz	İki komşu zinciri birbirine fosfodiester bağı ile bağlar
DNA polimeraz I	DNA zincirinde oluşan boşlukları 3' ucuna nükleotid ekleyerek doldurur, tek zincirli komplementer DNA'yı çift iplikçikli hale getirir
Revers transkriptaz	mRNA'yı kalıp olarak kullanıp tek zincirli komplementer DNA'yı sentezler
Polinükleotid kinaz	Bir polinükleotidin 5'-OH ucuna fosfat grubu ekleyerek işaretler veya yapışmasını engeller
Terminal transferaz	Çift iplikçikli lineer DNA parçalarının 3'-OH ucuna homopolimerler ekler
Ekzonükleaz III	DNA 3'-OH ucundaki fosfodiester bağını keserek nükleotidi uzaklaştırır
Bakteriyofaj ekzonükleaz	Çift sarmalin 5' ucundaki nükleotidi uzaklaştırarak tek zincirli 3' uçları oluşturur
Alkalen fosfataz	5' ve/veya 3' ucundaki terminal fosfatları çıkarır

2. Komplementer DNA (cDNA) sentezinde kullanılan enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2006)

A) DNA ligaz
B) Endonükleaz
C) DNA polimeraz
D) Revers transkriptaz
E) Ekzonükleaz

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, biyomoleküler teknolojide ön plana çıkan enzimlerin bilinmesidir.

- **RNA karakterinde genoma** sahip virüslerden bazıları, özellikle, **retroviruslar rekombinant vektör** olarak fazlaca kullanılmaktadırlar.
  - ✓ Lineer tek iplikçikli bir genetik materyale sahip olan virüs, hücre içine girince sitoplazmada, **reverse transkriptaz** enzimi yardımı ile, genomik RNA'ya tek iplikçik cDNA (komplementer DNA) sentezlenir.
  - ✓ Sonra, bu cDNA'ya da **polimeraz 1** enzimi ile **ikinci bir cDNA sentezlenerek çift iplikcikli DNA'ya dönüştürülür** (pro virus).
  - ✓ Eğer bir gen, özel bir dokuda çok miktarda ifade ediliyorsa bu genin mRNA' sı da o hücrede çok miktarda bulunur. Örneğin; retikülosit hücrelerinde hemoglobinin alfa-globin ve beta-globin zincirlerini kodlayan mRNA molekülleri çok miktarda bulunur.
  - ✓ Bu mRNA, **ters (reverse) transkriptaz** enziminin yardımıyla **komplementer DNA (cDNA) sentezinde kalıp olarak kullanılabilir.**
  - ✓ Sonuçta meydana gelen **cDNA, klonlama yöntemi ile veya polimeraz zincir reaksiyonuyla çoğaltılabilir.**
  - ✓ Bu **cDNA**, değişik DNA parçaları içeren karışımlardan **orjinal mRNA 'yı kodlayan geni lokalize etmek için bir prob olarak kullanılabilir.**

3. Rekombinant DNA çalışmalarında kullanılan aşağıdaki enzimlerden hangisi fosfodiester bağını hidroliz eder? (Mayıs-2011)

A) DNA ligaz
B) Ekzonükleaz III
C) Revers transkriptaz
D) DNA polimeraz I
E) Terminal transferaz

Doğru cevap: B

Sorunun amacı rekombinant DNA çalışmalarında görev alan enzimlerin etki mekanizmalarının bilinmesidir.

- Aşağıdaki tabloda yer alan ve rekombinant DNA çalışmalarında kullanılan enzimler incelendiğinde, **ekzonükleaz III,** DNA'nın 3'-OH fosfodiester bağını keserek nükleotitleri uzaklaştırır.

"Rekombinant DNA teknolojisinde kullanılan enzimler ve görevleri" başlıklı tabloya bakınız.

Biyomoleküler Teknoloji İle İgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Uzun olan çift sarmallı DNA'yı palindrom adı verilen özel bazı bölgelerinden tanıyarak kesen enzimlere ne denir...** Restriksiyon (sınırlayıcı) endonükleaz
2. **Restriksiyon endonükleazlarla kesilmiş DNA parçalarının alıcı hücreye aktarılmasını sağlayan yapılara ne denir...** Vektör
3. **Restriksiyon endonükleaz ile milyonlarca parçaya ayrılan DNA içinden, incelenecek olan DNA dizesi veya düzgün bir gen'in ayrımını sağlayan yapıya ne denir...** Prob
4. **DNA'daki delesyonların saptanmasında kullanılan hibridizasyon yöntemi...** Southern blothing
5. **RNA üzerinde araştırma yapmak için kullanılan hibridizasyon yöntemi...** Northern blothing
6. **Antijenik proteinlerin saptanmasında kullanılan hibridizasyon yöntemi...** Western blothing
7. **İncelenecek bir DNA molekülünü kısa sürede çoğaltmak için kullanılan yöntem...** Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Nükleik Asitler



VİTAMİNLER

TİYAMİN PİROFOSFAT

1. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin aktivitesi ölçülerek tiyamin eksikliği saptanabilir? (Nisan-2007)

A) Transaminaz B) Transaldolaz
C) Transketolaz D) γ-Glutamil transpeptidaz
E) Formimino transferaz

Doğru cevap: C

Vitaminler ve koenzim olarak görevli oldukları enzimatik reaksiyonlar biyokimyada hemen her TUS'da soru olarak karşımıza gelebilmektedir. Bu soruda da, transketolaz enziminin koenziminin tiyamin olduğunun bilinmesi istenmektedir.

- **Tiyamin;**
  - ✓ Biyolojik aktif şekli olan tiyamin pirofosfat (TPP), tiyamine ATP'den bir pirofosfat grubunun transferiyle oluşur.
  - ✓ **Tiyamin pirofosfat;**
    1. **α-Keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonunda** görevli
       - **Pirüvat dehidrojenaz**
       - **α-Ketoglutarat dehidrojenaz**
       - **Dallı zincirli α-ketoasit dehidrojenaz** gibi enzimlerin koenzimi olarak rol oynar.
    2. **Transketolaz** enziminin **kofaktörüdür.**
       - Tiyamin **eksikliğinde transketolaz aktivitesi azalır.**
       - Tiyamin eksikliği tanısı, eritrosit transketolaz aktivitesinde ortama tiyamin pirofosfat eklendikten sonra gözlenen artışla da anlaşılır.
- **Transaminaz enzimi,** amino asitlerin transaminasyonunda görevlidir. Koenzimi **piridoksal fosfattır.**
- **Transaldolaz enzimi,** transketolaz gibi heksoz monofosfat yolunda görevlidir.
- **Gama-glutamil transpeptidaz,** gama-glutamil döngüsünde amino asitlerin plazma membranından taşınmasında görevli bir enzimdir.

2. Tiyamin eksikliği aşağıdaki hastalıkların hangisinde görülür? (Eylül-1989)

A) Beriberi B) Skorbüt
C) Pellegra D) Psödotümör serebri
E) Albinizm

Doğru cevap: A

Vitamin eksikliklerine bağlı görülebilen hastalıklar çok sık olmasa da TUS'da sorulmaktadır. Bu soruda, Beriberinin tiyamin eksikliğinde görülen bir hastalık olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

- **Tiyaminle ilgili klinik durumlar:**
  - ✓ **Pirüvat** ve **α-ketoglutaratın oksidatif dekarboksilasyonu** birçok hücrede, özellikle **sinir sisteminde enerji metabolizmasında** anahtar bir rol oynar.
  - ✓ Tiyamin eksikliğinde bu iki dehidrojenaz reaksiyonunun aktivitesi azalır ve böylece ATP üretimi azalması sonucu hücre fonksiyonları bozulur.
- **Beriberi;**
  - ✓ Diyetlerinin büyük kısmını pirincin oluşturduğu bölgelerde görülen ciddi bir tiyamin eksikliği sendromudur.
  - ✓ **İnfantil (yaş) Beriberinin** belirtileri yüksek debili kalp yetmezliği, ödem, taşikardi, kusma, konvülziyon ve tedavi edilmezse ölümdür. Eksiklik sendromu, tiyamin eksikliği olan annelerin bebeklerinde hızlı bir başlangıç gösterebilir.
  - ✓ **Yetişkin tip (kuru) Beriberi,** ciltte kuruluk, huzursuzluk, düşünce bozukluğu ve ilerleyici felçlerle karakterizedir.
- **Wernicke-Korsakoff Sendromu:**
  - ✓ Tiyamin eksikliği çoğunlukla **kronik alkolizm** ile birliktedir.
  - ✓ Bu durum, vitamin alımının yetersiz olması, ince bağırrsaklardan emilimin bozulması, alkolün inhibitör etkisi ve karaciğerde yetersiz metabolizması sonucu gelişmektedir.
  - ✓ Hastalık, **Wernicke ensefalopatisi** ve **korsakof psikozundan** oluşmaktadır.
  - ✓ Hastalarda **progresif ataksi, spastik parapleji, mental konfüzyon, apati, hafıza kaybı** ve **nistagmusla** ilerler.
  - ✓ Ensefalopati tablosu tiyamin verilmesi ile gerilerken, Korsakof psikozu gerilememektedir.
- **Skorbüt;** vitamin C eksikliği vardır.
- **Pellegra;** niasin eksikliği vardır.
- **Psödotümör serebri nedenleri;**
  - ✓ A vitamini fazlalığı
  - ✓ A vitamini eksikliği
  - ✓ Tetrasiklin (infantlarda)
  - ✓ Steroit tedavisi
  - ✓ Nalidiksik asit
  - ✓ Oral kontraseptifler
  - ✓ Demir eksikliği anemisi
  - ✓ Galaktozemi

- ✓ Orta kulak hastalığıAddison hastalığı
- ✓ Hamilelik
- ✓ Menarş
- ✓ Hipoparatiroidizm

3. Aşağıdaki tepkimelerden hangileri tiyamin eksikliğinde inhibe olur? (Eylül 2014 Orijinal)

I. Pirüvat dehidrojenaz
II. Alanin aminotransferaz
III. Transketolaz
IV. Pirüvat karboksilaz

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız IV
D) I ve III
E) II ve IV

Doğru cevap: D

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Tiyamin eksikliğinden aşağıdaki enzimlerden hangileri doğrudan etkilenir?** (Mayıs-2011, Eylül-2014 BENZERİ)
>
> A) Pirüvat kinaz, Alfa-ketoglutarat dehidrojenaz
> B) Pirüvat karboksilaz, Aldolaz
> C) Aldolaz, Transketolaz
> D) Pirüvat dehidrojenaz, Transketolaz
> E) Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz
>
> ***Doğru cevap: D***

Vitaminler ve koenzim olarak görevli oldukları enzimatik reaksiyonlar biyokimyada hemen her TUS'da soru olarak karşımıza gelebilmektedir. Bu soruda da, tiyaminin rol aldığı enzimatik reaksiyonların bilinmesi istenmektedir.

- **Tiyaminin** rol aldığı enzimatik reaksiyonlarla ilgili olarak;
  1. sorunun açıklamasına bakınız...
- **Pirüvat kinaz,** glikolizin son enzimidir, **magnezyuma** gerek duyar.
- **Pirüvat dehidrojenaz,** aerobik glikolizin son ürünü olan **pirüvatın asetil-KoA'ya dönüşümünü** katalize eder. Beş tane koenzimi vardır: tiyamin, riboflavin (FAD), niasin (NAD), pantotenik asit (KoA) ve lipoik asit.
- **Alanin aminotransferaz,** alanin amino asidinin **transaminasyonunda** görevlidir. Koenzimi piridoksal fosfattır. Piridoksal fosfat eksikliği tanısı için, **eritrosit AST enzim aktivitesine** bakılabilir.
- **Pirüvat karboksilaz,** glukoneogenez enzimidir, koenzimi **biyotin**dir.
- **Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz,** pentoz fosfat yolunun enzimidir, **NADP⁺** kullanır.

Tiyamin Pirofosfat İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Oksidatif dekarboksilasyonda gerekli olan koenzim hangisidir...** Tiyamin pirofosfat
2. **Transketolazın arttığı tek durum hangisidir...** Pernisiyöz anemi
3. **Heksoz monofosfat yolunun nonoksidatif basamaklarında gerekli olan tek koenzim...** Tiyamin pirofosfat

NİASİN

1. Aşağıdakilerden hangisi çok sayıda enzimin koenzimi olarak görev yapar ve 340 nm dalga boyunda verdiği absorbsiyon nedeniyle bu enzimlerin aktivite ölçümünde kullanılır? (Nisan-2001)

A) NADH
B) $FADH_2$
C) CTP
D) GTP
E) ATP

Doğru cevap: A

NADH özellikle 340 nm dalga boyunda verdiği absorbans nedeni ile birçok enzimin tayininde kullanılan kitlerin temel prensibini oluşturmaktadır. Soruda bu bilginin bilinmesi amaçlanmaktadır.

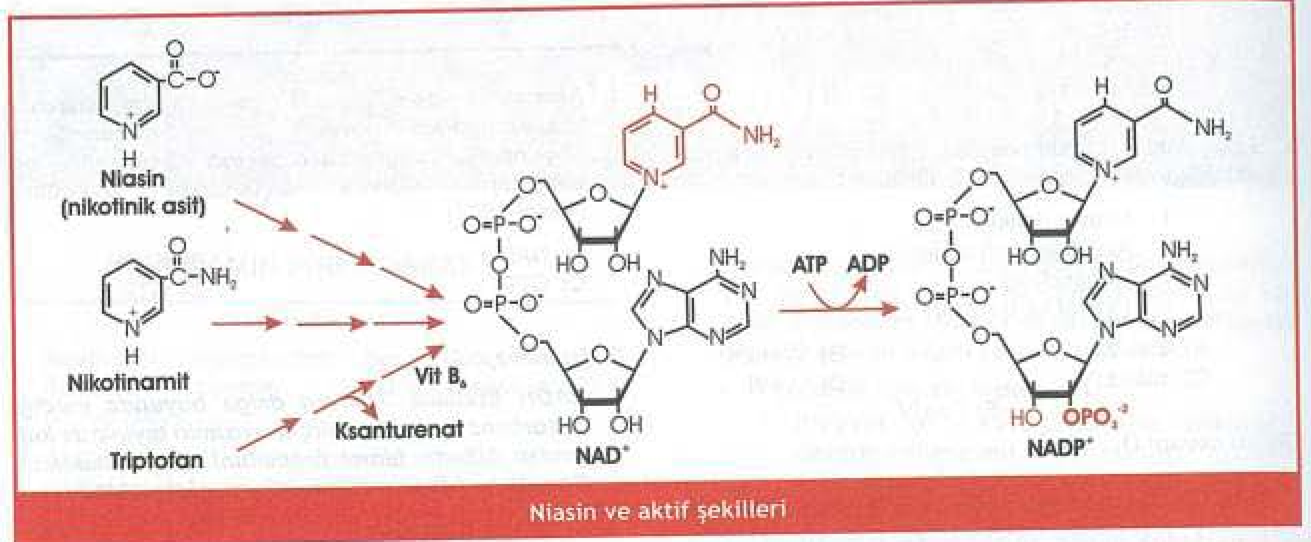
- **Niasin (nikotinik asit);**
  - ✓ Bir piridin türevidir.
  - ✓ Biyolojik olarak **aktif** olan **koenzim şekilleri**, nikotinamit adenin dinükleotit **(NAD^+)** ve onun fosforile şekli olan nikotinamit adenin dinükleotit fosfattır **($NADP^+$)**.
  - ✓ Nikotinik asitin bir türevi olan ve karboksil grubu yerine amit grubu içeren nikotinamit de diyette bulunur.
  - ✓ NAD^+ ve $NADP^+$; **oksidasyon- redüksiyon** reaksiyonlarında koenzim olarak fonksiyon görürler.
  - ✓ **NAD^+** bağımlı dehidrojenazlar **oksidatif yollardaki oksido-redüksiyon** reaksiyonlarını **katalizlerken, $NADP^+$** bağımlılı dehidrojenazlar **indirgeyici biyosentez** reaksiyonlarında rol oynarlar.
  - ✓ NADH özellikle 340 nm dalga boyunda verdiği absorbans nedeni ile birçok enzimin (ALT, AST vb) tayininde kullanılan kitlerin temel prensibini oluşturmaktadır. Buradaki katalitik aktivite 340 nm'de absorbans azalmasının ölçümüyle belirlenir. Günümüzde enzim aktivitesini belirleme amacıyla NAD^+, NADH+H çifti kullanan kinetik yöntemlere sık başvurulmaktadır.
  - ✓ Sınırlı miktarda **niasin, triptofan** metabolizmasından sağlanır. Ancak bu metabolik yol etkisizdir, 60 mg triptofandan sadece 1 mg kadar nikotinik asit oluşur. Unutulmaması gereken bir nokta, **piridoksal fosfat** ve **riboflavinin** triptofandan niasin sentezinde koenzim olarak yer almalarıdır. Buna bağlı olarak **piridoksin ve riboflavin eksikliklerinde niasin eksikliği** ortaya çıkar.

  "Niasin ve aktif şekilleri" başlıklı şekile bakınız.

2. Aşağıdaki vitaminlerden hangisinin koenzim formu aynı anda 2 elektron ve 1 proton transferinde rol alır? (Eylül-2016 Orijinal)

A) Biyotin
B) Niasin
C) Piridoksin
D) Askorbik asit
E) Kobalamin

Doğru cevap: B



Niasin ve aktif şekilleri

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Aşağıdaki vitaminlerden hangisinin aktif formu elektron transport zincirine hidrit iyonu taşınmasında görev alır?** (Eylül-2016 BENZERİ)
>
> A) B12 vitamini
> B) Niasin
> C) E vitamini
> D) Tiyamin
> E) A vitamini
>
> ***Doğru cevap: B***

Sorunun amacı, elektron transport zincirine iki elektron ve bir proton aktaran NADH'ın öncülünün niasin olduğunun bilinmesidir.

- **Niasin veya nikotinik asit;**
  - ✓ Bir piridin türevidir.
  - ✓ Biyolojik olarak **aktif olan koenzim şekilleri**, nikotinamit adenin dinükleotit **(NAD^+)** ve onun fosforile şekli olan nikotinamit adenin dinükleotit fosfattır **($NADP^+$)**.
  - ✓ Nikotinik asidin bir türevi olan ve karboksil grubu yerine amit grubu içeren nikotinamit de diyette bulunur.
  - ✓ NAD^+ ve $NADP^+$, **oksidasyon-redüksiyon** reaksiyonlarında koenzim olarak iş görürler. Genellikle **NAD^+** bağımlı dehidrojenazlar **oksidatif yollardaki** oksido-redüksiyon reaksiyonlarını katalizlerken, **$NADP^+$** bağımlı ve dehidrojenazlar **indirgeyici biyosentez** reaksiyonlarında rol oynarlar.
  - ✓ Nikotinamit halkası, adenin, riboz ve fosfatlardan oluşur.
  - ✓ **NAD^+** elektron transport zincirine aktarılmak üzere **hidrit iyonu (iki elektron bir proton** içeren hidrojen iyonu) taşır.
- **Vitamin B12;**
  - ✓ İnsanlarda sadece **iki koenzim** formu görev alır.
  - ✓ Metilkobalamin, **homosisteinden - metiyonin** sentezinde koenzimdir.
  - ✓ Deoksi-adenozilkobalamin ise **metilmalonil-KoA'nın süksinil-KoA**'ya izomerizasyonunda gereklidir.
- **Biyotin;**
  - ✓ **Karboksilasyon** reaksiyonlarında bir koenzimdir.
  - ✓ **Aktive** edilmiş **karbondioksidin taşıyıcısı** olarak görev yapar.
- **Vitamin B6;**
  - ✓ Piridoksin, piridoksal ve piridoksamin için kullanılan ortak bir terimdir.
  - ✓ Piridin türevi olan bu maddelerdeki tek farklılık halkadaki fonksiyonel grubun türüdür.
  - ✓ Piridoksin başlıca sebzelerde bulunur, oysa piridoksal ve piridoksamin hayvansal gıdalardan alınır.
  - ✓ Bu üç bileşikte biyolojik olarak **aktif koenzim** olan **piridoksal fosfat**ın öncülüdür.
  - ✓ Piridoksal fosfat, özellikle **amino asitlerle ilgili reaksiyonları** katalizleyen çok sayıda enzimin koenzimi olarak görev yapar.
- **Vitamin C;**
  - ✓ **Kollajenin prolin** ve **lizin birimlerinin** hidroksilasyonu gibi **hidroksilasyon reaksiyonlarında,** koenzim olarak rol oynar.
  - ✓ **Oksidasyon-redüksiyon** tepkimelerine katılır (askorbat-dehidroaskorbat).
  - ✓ Dopaminden **norepinefrinin** sentezinde rol alır (**Dopamin β-hidroksilazın** koenzimidir).
  - ✓ **Ferritin** sentezi için gereklidir.
  - ✓ Lizinden **karnitin** sentezinde rol alır.
  - ✓ Adrenal korteksde **steroit hormon** sentezinde rol oynar.
  - ✓ Tirozin yıkımında **homojentisik asit oksidaz** basamağında (Fe^{+2} kofaktörü) gerekir.

3. Aşağıdakilerden hangisi adipoz dokuda lipolizi inhibe ederek ateroskleroz (bazı hiperlipidemilerin) tedavisinde kullanılabilen vitamin aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1991, Nisan-2002, Nisan-2006)

A) Riboflavin
B) Pantotenik asit
C) Nikotinik asit
D) Folik asit
E) Vitamin E

Doğru cevap: C

Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda farklı yaklaşım tarzları ile ön plana çıkartılmış bir bilgidir. Sıradaki sorusal yaklaşım tarzı niasinin hangi hiperlipidemide en faydalı olduğu bilgisidir.

- **Niasin** ve nikotinik asit (1.0 - 1.5 g/gün veya RDA'nın 100 katı dozda), dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin kaynağı olan yağ dokusunda lipolizi güçlü bir şekilde baskılar. Çok yüksek Niasin kullanımında niasin makulopatisi denen makula ve retina kalınlaşması meydana gelir, bunun sonucunda bulanık görme ve körlük gelişebilir.
- Karaciğer, dolaşımdaki yağ asitlerini triaçilgliserol sentezi için substrat olarak kullanır. Böylece **niasin, karaciğerde**, çok düşük dansiteli lipoprotein **(VLDL) üretimi için gerekli olan triaçilgliserol sentezinde azalmaya neden olur**. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL, kolesterolden zengin lipoprotein), plazmada VLDL'den türer.
- Sonuçta, hem plazma triaçilgliserol (VLDL'de) düzeyi, hem de kolesterol (VLDL ve LDL'de) düzeyi azaltılır.
- Bu nedenle niasin, **VLDL** ve **LDL'nin birlikte yükseldiği tip II b hiperlipoproteinemi tedavisinde** kullanışlıdır.

4. Demans, ishal ve cilt lezyonları ile seyreden pellegra hastalığında eksik olan vitamin aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1990, Nisan-1991, Eylül-2000)

A) Niasin
B) Biyotin
C) A vitamini
D) Piridoksal fosfat
E) C vitamini

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, pellegra hastalığında 3 D bulgusunun (Dermatit, Diyare, Demans) bilinmesidir.

- **Niasin** eksikliğinde, deri, mide-bağırsak kanalı ve merkezi sinir sistemini etkileyen ve 3D harfiyle belirtilen (Dermatit, Diare, Demans) tedavi edilmezse ölümle **(4D)** sonuçlanan pellegra görülür.
- Bu hastalıkta **güneş ışığına karşı artmış bir hassasiyet** vardır.
- **Dermatit** keskin sınırlı, simetrik, eritemli, pullanmış ve krutlanmış alanlar şeklindedir. Dermatitin **boyundaki görünümü "Casal gerdanlığı"** olarak adlandırılır.
- Genel belirtiler büyümenin durması, kilo kaybı ve anemidir. **Liberkühn kriptalarında kistik genişleme** şeklinde bağırsak lezyonları karakteristiktir.

5. Aşağıdaki koenzimlerden hangisi adenozin monofosfat türevi değildir? (Eylül-2012)

A) NADH
B) NADPH
C) FAD
D) FMN
E) Koenzim A

Doğru cevap: D

Vitaminlerle ilgili gibi görünen bu soruda nükleotit bilgisi de sorgulanmaktadır. Soruda, vitaminlerin aktif formlarının yapısının bilinmesi istenmektedir.

- **Adenozin monofosfat,** adenin, riboz ve fosfattan oluşur ve riboflavin (vitamin B2), niasin (vitamin B3) ve pantotenik asitin (vitamin B5) aktif formları adenozin monofosfat türevlerini içerir.
- Seçenekler arasında **FMN** (flavin mononükleotit) aktif B2 vitamini olmakla beraber riboflavine ilave olarak sadece bir fosfat eklenmesiyle oluşur, **adenozin monofosfat türevi değil**dir.
- FMN, elektron transport zincirinde bulunan kompleks I'in ve diğer bazı enzimlerin yapısında bulunur, oksidasyon- redüksiyon reaksiyonlarında görev alır.
- **NADH** (nikotinamit adenin dinükleotit) ve **NADPH** (nikotinamit adenin dinükleotit fosfat), oksidasyon-redüksiyon tepkimelerinde görev **niasinin aktif formlarıdır.** Nikotinamit halkası, adenin, riboz ve fosfatlardan oluşur. **Hidrit iyonu** (iki elektron, bir proton içeren hidrojen iyonu) **içerirler.**
- **FAD^+** (flavin adenin dinükleotit), riboflavine adenin, riboz ve iki fosfatın eklenmesiyle oluşur. Oksidasyon-redüksiyon tepkimelerinde görev alır, süksinat dehidrojenaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimlerin yapısında bulunur.
- **Koenzim A,** vitamin B5'in aktif formu olup açil grubu taşıyıcısı olarak fonksiyon gösterir. Başlıca lipit metabolizmasında olmak üzere çeşitli enzimlerin (örneğin; pirüvat dehidrojenaz) yapısında bulunur. **Pantotenik asite ilave olarak, adenin, riboz** ve **fosfatlar** ve **sisteinin dekarboksile şekli (tiyoetanolamin)** içerir.

6. Aşağıdaki koenzimlerden hangisinin yapısında vitamin yoktur? (Nisan-2013)

A) FMN^+
B) Koenzim Q
C) FAD^+
D) Koenzim A
E) NADPH

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, TUS'da sıkça sorulan temel bazı koenzimler ve yapısında yer alan vitaminlerin bilinmesidir.

- **Koenzim Q;**
  - ✓ Kolesterol sentezi sırasında ortaya çıkan bir **izoprenoit birimdir.**
  - ✓ Mitokondriyal lipitlerin bir yapı taşıdır.
  - ✓ Aynı zamanda **elektron transport zincirinde** (ETZ) **görevlidir.**
  - ✓ ETZ'de **kompleks I ve II'den** ortak **elektron alıp kompleks III'e taşımaktadır.**
- **Riboflavin;**
  - ✓ İki adet biyolojik aktif şekli vardır; flavin mononükleotit **(FMN^+)** ve flavin adenin dinükleotit **(FAD^+).**
  - ✓ FAD^+, ATP'den FMN^+'ye bir AMP biriminin transferiyle oluşur.
  - ✓ FMN^+ ve FAD^+, her ikisi de geriye dönüşümlü olarak iki hidrojen atomu alma yeteğindedirler ve böylece $FMNH_2$ ve FADH2 oluşur.
  - ✓ FMN^+ ve FAD^+, bir substratın oksidasyon veya redüksiyonunu sağlayan flavoenzimlere sıkıca bağlanır.

- **Niasin (nikotinik asit);**
  - ✓ Bir piridin türevi olup, biyolojik olarak aktif olan koenzim şekilleri, nikotinamit adenin dinükleotit **(NAD⁺)** ve onun fosforile şekli olan nikotinamit adenin dinükleotit fosfattır **(NADP⁺)**
- **Koenzim A;**
  - ✓ Başlıca dört maddeden meydana gelmektedir;
    - **β-Merkaptoetilamin, pantotenik asit, adenin** ve **riboz-3- fosfat**

Niasin İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Fototerapi alan bebeklerde hangi vitamin eksikliği görülür... Riboflavin
2. Eritrositlerde glutatyon redüktaz aktivitesinin azalması hangi vitamin eksikliğinde tanı koydurucudur... Riboflavin
3. Hangi vitaminlerin eksikliğinde triptofandan niasin oluşumu azalmaktadır... Riboflavin ve Piridoksal fosfat

BİYOTİN

1. Aşağıdaki vitaminlerden hangisi CO_2 grubu taşıyıcısı olarak görev yapar? (Nisan-1995, Eylül-2006)

A) Niasin
B) Riboflavin
C) Tiyamin
D) Biyotin
E) Piridoksin

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, biyotinin karboksilasyon reaksiyonlarında kullanılan başlıca koenzim olduğunun bilinmesidir.

- **Biyotin;**
  - ✓ **Karboksilasyon** reaksiyonlarında bir **koenzimdir.**
  - ✓ **Aktive edilmiş karbondioksitin** taşıyıcısı olarak görev yapar.
  - ✓ Biyotine-bağımlı enzimlerin **lizin** birimlerinin ε-amino gruplarına kovalent olarak bağlanır. Bu maddeye **biyositin (biyotinil-lizin)** denir.
  - ✓ **ATP bağımlı** bir reaksiyon ile **bikarbonatın biyositine bağlanması** ile reaktif bir ürün, yani **aktive edilmiş karbondioksitin taşıyıcısı olan karboksi- biositin** meydana gelir.
  - ✓ **Karboksilaz reaksiyonları;**
    - **Biyotin**
    - **Bikarbonat**
    - **ATP**
    - **Magnezyum** gerektirir.
  - ✓ Başlıca **dört enzimatik reaksiyon** için gereklidir;
    1. Glukoneogenezin ilk enzimi olan **pirüvat karboksilaz**
    2. Yağ asit sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan **asetil-KoA karboksilaz**
    3. Tek karbon sayılı yağ asitlerinin yıkımında propiyonil-KoA'yı metilmalonil-KoA'ya çeviren **propiyonil-KoA karboksilaz**
    4. Lösin ve bazı izoprenoit birimleri yıkan **β-metilkrotonil-KoA karboksilaz**
  - ✓ **Biyotinin katılmadığı karboksillenme reaksiyonları:**
    1. Faktör II, VII, IX ve X gibi **pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu** için gerekli olan K vitaminine bağlı bir karboksilasyon **ile karboksiglutamat** birimlerinin **oluşumu**
    2. **Karbamoil fosfat sentezi**
    3. **Pürin sentezi** gibi karboksilasyon reaksiyonları

2. Aşağıdakilerden hangisinde verilen vitamin eksikliği, karşılığında belirtilen hastalığa <u>yol açmaz</u>? (Eylül-1997)

A) Biyotin - Pellegra
B) Tiyamin – Beriberi
C) Vitamin B12 - Pernisiyöz anemi
D) Folik asit - Megaloblastik anemi
E) Vitamin C – Skorbüt

Doğru cevap: A

Çeşitli vitaminler ve eksikliklerine bağlı klinik durumlar herzaman sorulma potansiyeline sahiptir. Bu sorunun amacı, vitamin eksikliklerinin neden olduğu hastalıkların bilinmesidir.

- **Pellegra; Biyotin** eksikliğinde değil, **niasin eksikliğinde görülmektedir. Vitamin eksikliklerinde görülen bazı hastalıklar veya bulgular:**
- **Vit A ↓:** Gece körlüğü, keratomalazi, kseroftalmi, Bitot lekeleri, foliküler hiperkeratoz
- **Vit D ↓:** Rikets
- **Vit E ↓:** Prematürelerde hemoliz, arefleksi, ataksi ve oftalmopleji
- **Vit K ↓:** Protrombin zamanı uzaması, kanama
- **Tiyamin (B1)** → Beriberi (polinöropati, baldır hassasiyeti, kalp yezmezliği, ödem, oftalmopleji
- **Riboflavin (B2)** → İştahsızlık, mukosit, anemi, çatlak, nazolabial sebore
- **Niasin (B3)** → Pellegra (fotosensitizasyon, dermatit, diare, demans, ölüm)
- **Piridoksin (B6)** → Konvülziyon, hiperakuzi, mikrositik anemi, nazolabial sebore ve nöropati
- **Biyotin** → Saç dökülmesi, dermatit, hipotoni
- **Vit B12**→ Megaloblastik anemi, periferik nöropati, posterior nöropati, posterior lateral omurga hastalığı
- **Folat** → Megaloblastik anemi
- **Askorbik asit (C vit.)** → Skorbüt (sinirlilik, purpura, diş eti kanaması, periosteal kanama, ağrılı kanama)

3. Aşağıdakilerden hangisi pirüvatın glukoneogeneze girmesi için gerekli bir koenzimdir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Folik asit
B) Biyotin
C) Kobalamin
D) Askorbik asit
E) Pantotenik asit

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

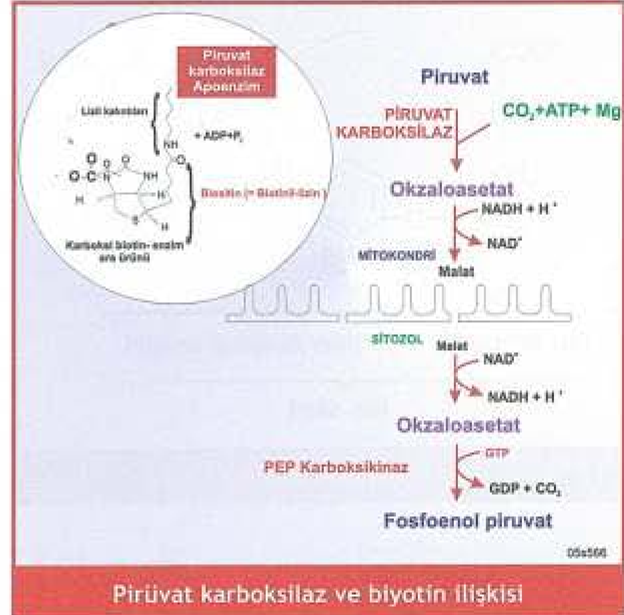
Aşağıdakilerden hangisi yağ asit sentezinin düzenleyici enziminin koenzimidir? (Nisan-2014 BENZERİ)

A) Riboflavin
B) Biyotin
C) Piridoksin
D) Nikotinik asit
E) Folik asit

Doğru cevap: B

Soruda, yağ asit sentezinin düzenleyici enzimi ve koenziminin biyotin olduğunun bilinmesi istenmektedir. Aynı zamanda pirüvatın glukoneogeneze girmesinde görevli bir enzim olan pirüvat karboksilazın koenziminin biyotin olduğu da mutlaka bilinmelidir.

- Yağ asit sentezinin düzenleyici enzimi **asetil-KoA karboksilaz** olup bu enzimin koenzimi **biyotindir.**
- **Glukoneogenezin ilk basamağında;**
  - ✓ Pirüvat önce **pirüvat karboksilaz** ile okzaloasetata karboksillenir.
  - ✓ Pirüvat karboksilaz **karaciğer** ve **böbrek** hücrelerinin **mitokondrilerinde bulunur.** Ancak **kas hücrelerinde bulunmaz.**
  - ✓ **Pirüvat karboksilaz**ın **aktif hale** geçmesi için koenzim olarak **biyotinin** kovalan bir şekilde **lizine** bağlanması gerekir. Biyotinin kovalan bağlı şekline **biyositin** denir. Glukoneogenezin bir tek bu basamağı **mitokondride** (Şekil) gerçekleşir.
- Vit H olarak da anılan **Biyotin** doğal besinlerde yaygın olarak bulunan bir imidazol türevidir.
  - ✓ Biyotin, **karboksilasyon reaksiyonlarında** bir koenzimdir.
  - ✓ Aktive edilmiş karbondioksitin taşıyıcısı olarak görev yapar.
  - ✓ Biyotin, biyotine-bağımlı enzimlerin **lizin** birimlerinin ε-amino gruplarına kovalent olarak bağlanır. Bu maddeye **biyositin (biyotinil-lizin)** denir.
  - ✓ **Başlıca** dört enzimatik reaksiyon **için gereklidir;**
    1. Glukoneogenezin ilk enzimi olan **pirüvat karboksilaz**
    2. Yağ asit sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan **asetil-KoA karboksilaz**
    3. Tek karbon sayılı yağ asitlerinin yıkımında propiyonil-KoA'yı metilmalonil-KoA'ya çeviren **propiyonil-KoA karboksilaz**
    4. Lösin ve bazı izoprenoit birimleri yıkan **β-metilkrotonil KoA karboksilaz**



Pirüvat karboksilaz ve biyotin ilişkisi

Biyotin İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Karboksilaz enzimlerinin aktif bölgesinde bulunan biositin, biyotin vitamininin hangi amino asit kalıntısına bağlanması ile oluşur... Lizin
2. Hangi karboksillenme reaksiyonunda biyotin görev almaz... Gama-karboksiglutamat oluşumu
3. Biositin oluşumunda görev alan holokarboksilaz sentaz enzim eksikliğinde görülen tablo hangisidir... Multiple karboksilaz eksikliği
4. Aşağıdakilerden hangisi karboksillenmede gerekli değildir... Piridoksin veya Tiyamin
5. Aşağıdaki enzimlerden hangisinin eksikliğinde gelişme geriliği, saç kaybı, ketoasidoz ve eritematöz rushlar görülür... Biotidinaz

PANTOTENİK ASİT

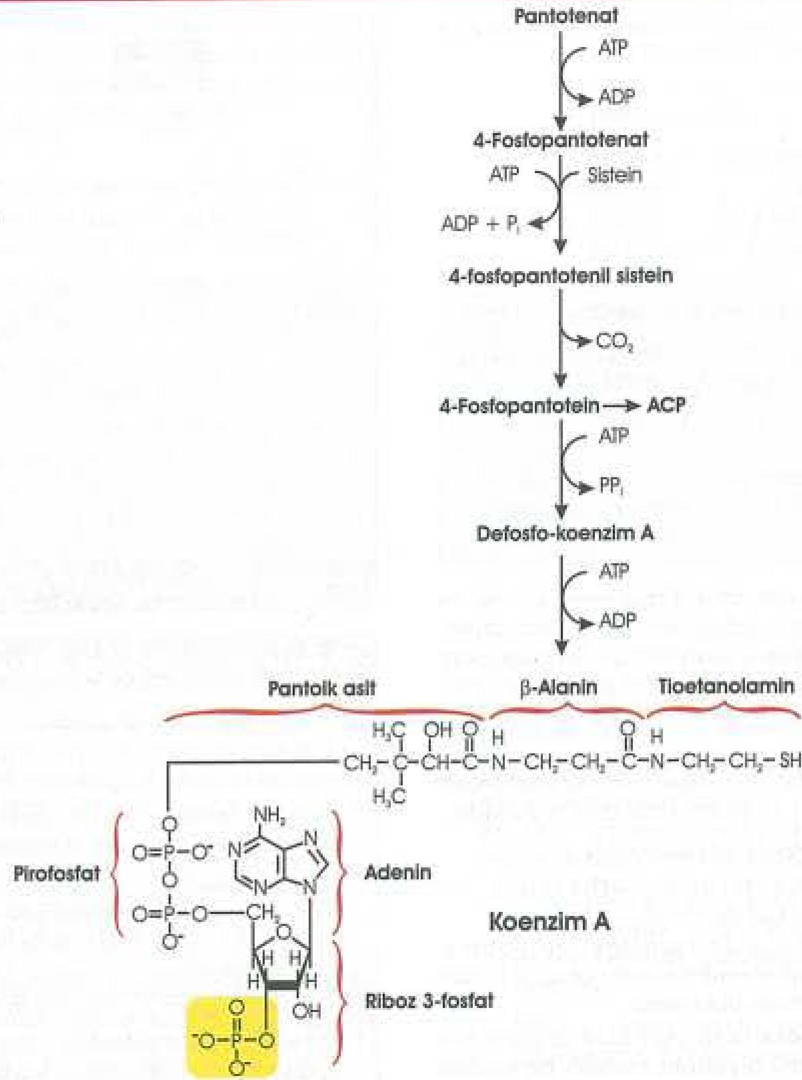
1. Aşağıdakilerden hangisi açil taşıyıcı proteinin yapısına girer? (Eylül-1997)

A) Folik asit
B) Nikotinik asit
C) Pantotenik asit
D) Piridoksin
E) Riboflavin

Doğru cevap: C

Soruda, koenzim A'nın bir bileşeni olan pantotenik asidin temel bir fonksiyonu sorgulanmaktadır. Sırada bilinmesi gereken bilgi koenzim A'nın bileşenleri olmalıdır.

- **Pantotenik asit;**
  - ✓ **Açil gruplarının taşınmasını** sağlayan **koenzim A**'nın bir bileşenidir.
  - ✓ Koenzim A, açil gruplarını taşıyan bir tiyol grubu içerir. Bu yapılara örnekler **süksinil-KoA, yağ açil-KoA** ve **asetil-KoA'dır.**



Pantotenik asitten Koenzim A'nın sentezi

- ✓ **Ayrıca, yağ asit sentazın açil taşıyıcı protein** adı verilen yapının bileşenidir.
- ✓ Pantotenik asit hem **yağ asitlerinin sentezinde,** hem de **yağ asitlerinin yıkımında** gerekli olan bir vitamindir.
- ✓ **Oksidatif dekarboksilasyon** reaksiyonlarında görev alan beş koenzimden biridir.
- ✓ Asetil-KoA'nın yapı taşı olan **Koenzim A,** başlıca **dört maddeden meydana gelir;**
  1. **β-Merkaptoetilamin**
  2. **Pantotenik asit**
  3. **Adenin**
  4. **Riboz-3-fosfat**
- ✓ Pantotenik asit **eksikliği** nadir olarak görülür. Çünkü hayvansal ve bitkisel gıdalarda yaygın olarak bulunur. Pantotenik asit eksikliğine bağlı olarak **"burning foot" (yanık ayak)** denilen parestezi nedeni ile ayaklarda yanma hissi, postural hipotansiyon, taşikardi, epigastrik distres, anoreksiya, baş ağrısı ve derin tendon reflekslerinde artma izlenebilir.

"Pantotenik asitten Koenzim A'nın sentezi" başlıklı şekile bakınız.

Pantotenik Asit İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Pantotenik asit hangisinin yapısal bileşenidir...** Koenzim A
2. **Koenzim A yapısında yer alan tek vitamin hangisidir...** Pantotenik asit
3. **Hem yağ asit sentezinde hem de yıkımında görev alan vitamin hangisidir...** Pantotenik asit
4. **Yanık ayak sendromu hangi vitamin eksikliğinde gelişebilir...** Pantotenik asit

Vitaminler

FOLİK ASİT

1. Keçi sütü ile beslenen çocukta görülen anemi aşağıdakilerden hangisinin eksikliğine bağlıdır? (Nisan-1991)

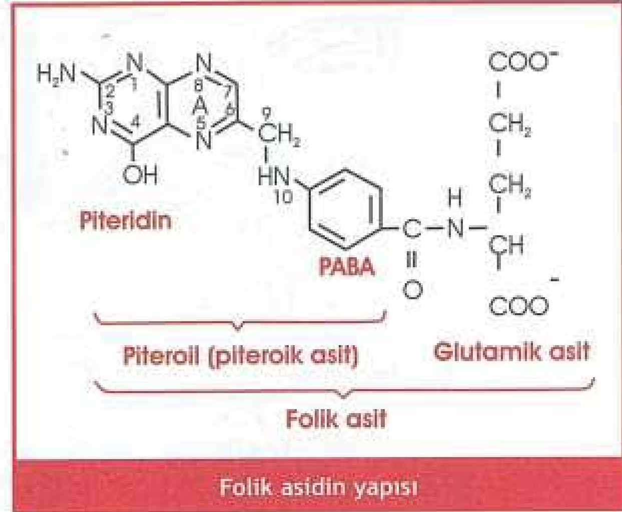
A) Folik asit
B) Demir eksikliği
C) B12 vitamini
D) Riboflavin
E) Piridoksin

Doğru cevap: A

Soruda, folik asit eksikliğinin nedenlerinin bilinmesi istenmektedir.

- **Folik asit;**
  - ✓ **Tek karbon metabolizmasında anahtar rol** oynar.
  - ✓ Pürinlerin ve DNA'nın karakteristik pirimidin bazı olan **timin biyosentezi için** gereklidir.
  - ✓ Folik asit **eksikliği,** özellikle **gebe kadınlar** ve **alkolikler** başta olmak üzere, **en yaygın** görülen **vitamin** eksikliğidir.
  - ✓ Folik asit eksikliği, **büyümenin gecikmesi** ve **megaloblastik anemi**yle karakterizedir. Anemi, eritropoetik ana hücrelerde, **tetrahidrofolat** türevlerine **gerek duyulan bir işlem olan DNA sentezinin azalması** sonucu gelişir.
  - ✓ Folik asit başlıca, yetersiz alım sonucu gelişir;
    - Folattan fakir bir süt olan **keçi sütü ile beslenen** bebeklerde
    - Gereksiniminin artması (Örnek; gebelik ve süt verme)
    - İnce bağırsaklardaki bir patoloji
    - Alkolizm veya dihidrofolat redüktaz inhibitörleri (Örnek; Metotreksat) gibi ilaçlar
    - Anti-konvülzan ilaçlarla tedavi nedeniyle emilimin yetersiz olması sonucu gelişebilir.
  - ✓ Histidinin bir ara yıkım ürünü olan **formimino glutamik asitin (FİGLU), glutamata dönüşümünde folik asit kofaktör** olarak rol oynar. Folik asit eksikliğinde **oral histidin yüklenmesi** sonrası bu reaksiyon yavaşladığından kanda ve idrarda **FİGLU artışı** görülmektedir.
  - ✓ **FİGLU atılım testi** folik asit eksikliğinin tanısında kullanılmaktadır.

"Folik asitin yapısı" başlıklı şekile bakınız.



Folik asidin yapısı

2. Tek karbon transferi yapan vitamin aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1988, Nisan-1989, Nisan-1993)

A) Piridoksin
B) E vitamini
C) A vitamini
D) Folik asit
E) Riboflavin

Doğru cevap: D

Soruda, folatın çok temel bir fonksiyonu, yani tek karbon birimlerinin taşıyıcısı olması sorgulanmaktadır.

Folik asidin fonksiyonu;

- ✓ **Tetrahidrofolat**; **serin**, glisin ve histidin gibi **vericilerden tek karbon parçalarını alır** ve amino asitlerin, pürinlerin ve timidinin (DNA'nın karakteristik pirimidini) sentezindeki **ara metabolitlere taşır.**
- ✓ **Serin** amino asiti **tek karbon birimlerinin ana kaynağıdır.**
- ✓ Serin glisin dönüşümünde THF'den, **N^5, N^{10}-metilenTHF** oluşur. Bu madde **tek karbonlu** birim **metabolizmasında merkezi rol** oynar.

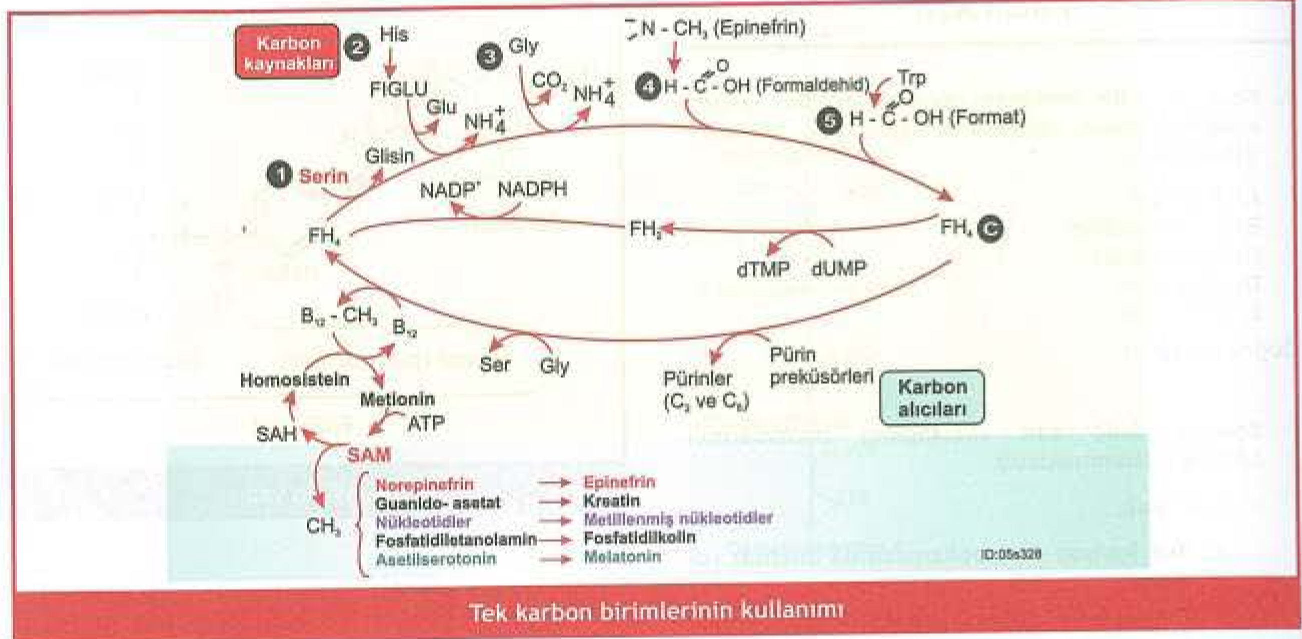
Folik asidin kullanıldığı başlıca reaksiyonlar;

- ✓ **Glisin serin dönüşümü**
- ✓ Histidin katabolizması sırasında **FIGLU'nun glutamata dönüşümü**
- ✓ dUMP'nin dTMP'ye çevriminde yer alan **timidilat sentaz reaksiyonu**
- ✓ **Homosisteinden metiyonin sentezi**
- ✓ **Pürin sentezi**

"Tek karbon birimlerinin kullanımı" başlıklı şekile bakınız.

3. Histidin verilmesini takiben idrarda formiminoglutamik asit artışı aşağıdakilerden hangisinin eksikliğinde görülür? (Eylül-1990, Nisan-1994, Eylül-1998)

A) B1 vitamini
B) Piridoksin
C) Folik asit
D) Niasin
E) B12 vitamini



Tek karbon birimlerinin kullanımı

Doğru cevap: C

Soruda, folat eksikliğinde idrarda görülen çok önemli bir bulgu sorgulanmaktadır. Sırada sorulması gereken temel bilgi, FIGLU atılım testinde Histidin ile yükleme yapıldığının bilinmesidir.

- Bir önceki sayfada yer alan şekilde görüldüğü üzere, histidinin bir ara yıkım ürünü olan **formiminoglutamik asidin (FİGLU), glutamata dönüşümünde folik asit kofaktör** olarak rol oynar.
- **Folik asit eksikliğinde oral histidin yüklenmesi** sonrası bu reaksiyon yavaşladığından kanda ve idrarda **FİGLU artışı** görülmektedir.
- **FİGLU atılım testi** folik asit eksikliğinin tanısında kullanılmaktadır.

4. Folat aşağıdakilerden hangisinde <u>rol almaz</u>? (Eylül-2000, Eylül-2001)

A) Glisinden serin sentezi
B) Histidin katabolizması
C) Pürin sentezi
D) dTMP sentezi
E) Aspartattan okzaloasetat sentezi

Doğru cevap: E

Soruda, folatın rol aldığı çeşitli enzimatik reaksiyonların bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Aspartattan okzaloasetat** sentezinde **aspartat aminotransferaz** enzimi görev alır ve kofaktörü **piridoksal fosfattır.**
- **Metilmalonil-KoA'dan süksinil-KoA sentezinde** Metil-malonil-KoA'nın mutaz enziminin koenzimi **vitamin B12'dir.**
- **Folik asidin kullanıldığı başlıca reaksiyonlar;**
  - ✓ **Glisin serin dönüşümü**
  - ✓ Histidin katabolizması sırasında **FIGLU'nun glutamata dönüşümü**
  - ✓ dUMP'nin dTMP'ye çevriminde yer alan **timidilat sentaz reaksiyonu**
  - ✓ **Homosisteinden metiyonin sentezi**
  - ✓ **Pürin sentezi**
- **Aspartattan okzaloasetat** sentezinde **aspartat aminotransferaz** enzimi görev alır ve **kofaktörü piridoksal fosfattır.**

5. Aşağıdaki reaksiyonlardan hangisinde folat, hem karbon aktarımı sağlar hem de kendisi dihidrofolata çevrilir? (Eylül-2004)

A) Pürin halkasına 2. karbon atomunun eklenmesi
B) Pürin halka yapımına 8. karbon atomunun eklenmesi
C) N-forminoglutamatdan glutamat oluşumu
D) Deoksiüridilattan timidilat oluşumu
E) Serinden glisin oluşumu

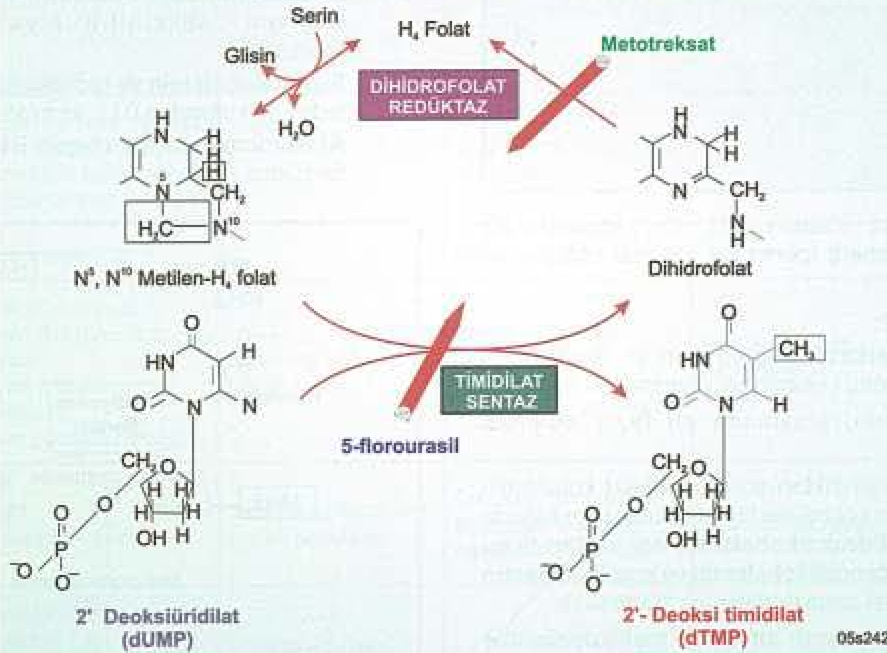
Doğru cevap: D

Soruda, folatın rol aldığı çok önemli bir reaksiyon, yani timidilat sentaz basamağı sorgulanmaktadır.

- Üridin RNA'nın karekteristik pirimidin bazı iken, timidin DNA'ya özgü pirimidin bazıdır. **Timidin ile üridin** arasındaki **tek fark üridine folik asitten bir metil grubu eklenmesidir.**
- Bu işlemde görevli olan **timidilat sentaz; N^5, N^{10}-metilen tetrahidrofolattan** bir metil grubu alarak **deoksiüridilatı (dUMP), deoksitimidilata (dTMP) çevirir.** Bu esnada **N^5, N^{10}- metilen tetrahidrofolat, dihidrofolata (DHF) dönüşür.**
- Tetrahidrofolatın, tek karbon birimlerini sağladığı diğer tüm reaksiyonlarda, N^5, N^{10} - metilen tetrahidrofolat, metil grubu aktarıldıktan sonra tetrahidrofolata dönerken, **bir tek bu reaksiyonda N^5, N^{10}- metilen tetrahidrofolat direkt olarak DHF'a dönmektedir.**

"Timidilat sentezi" başlıklı şekile bakınız.

Vitaminler



Timidilat sentezi

Folik Asit İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Tek karbon birimlerinin kaynağı olan amino asit hangisidir...** Serin
2. **Folik asidin en aktif formu hangisidir...** N^5-N^{10} metilen-THF
3. **Hangi metillenme reaksiyonunda THF, metil vericisi olarak görev almaz...** Norepinefrinin epinefrine dönüşümü

B12 VİTAMİNİ

1. Yalnızca hayvan kaynaklı besinlerle alınabilen ve bitkilerde bulunmayan vitamin aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2010, Nisan-2013)

A) Vitamin B12
B) Folat
C) Piridoksin
D) Pantotenik asit
E) Niasin

Doğru cevap: A

Soruda, vitamin B12 ile ilgili çok temel bir bilginin bilinmesi istenmektedir.

- **Vitamin B12;**
  - ✓ Korin halkasına sahip olan merkezinde kobalt iyonu bulunan bir vitamindir.
  - ✓ Kobalamin, plazmada en fazla bulunan türevdir.
  - ✓ Hidroksikobalamin adı verilen türev ise **deoksiadenozil kobalamin** ve **metil kobalamin** gibi önemli koenzimlerin **prekürsörüdür.**
  - ✓ **Yalnızca mikroorganizmalar** tarafından sentezlenir, **bitkilerde bulunmaz.**
  - ✓ Sıkı vejeteryan diyetle beslenen kişilerde Vitamin B12 eksikliği görülebilir.
- **Folat;**
  - ✓ Pteridin halkası, para-amino benzoik asit (PABA) ve glutamattan oluşur.
  - ✓ Hayvanlar PABA sentezleyemediği için diyetlerinde folata ihtiyaç duyarlar.
  - ✓ Bira mayası, karaciğer ve yapraklı sebzeler başlıca folat kaynağıdır.
- **Piridoksin;**
  - ✓ Zengin kaynaklar arasında karaciğer, uskumru, avakado, muz, et, sebzeler ve yumurta bulunur.
- **Pantotenik asit;**
  - ✓ Hayvansal gıdalarda, tahıllarda ve sebzelerde bol miktarda bulunduğu için eksikliği pek görülmez.
- **Niasin;** birçok hayvansal ve bitkisel besinlerde bulunur.

2. Aşağıdaki elementlerden hangisi B12 vitamininin yapısında yer alır? (Nisan-2016 Orijinal)

A) Kobalt
B) Krom
C) Bakır
D) Demir
E) Çinko

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki elementlerden hangisi bir vitaminin yapı taşıdır? (Nisan-2001, Nisan-2016 BENZERİ)

A) Kobalt
B) Kadmiyum
C) Bakır
D) Molibden
E) Çinko

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, vitamin B12 nin yapısında bir metal iyonu (kobalt) içeren tek vitamin olduğunun bilinmesidir.

- **Vitamin B12;**
  - ✓ **Korin halkasına** sahip olan ve merkezinde **kobalt** iyonu bulunan bir vitamindir.
  - ✓ Kobalamin, plazmada en fazla bulunan türevdir.
  - ✓ Kanda taşındıktan sonra, serbest kobalamin hücrelerin sitozolüne hidroksikobalamin halinde salınır. **Hidroksikobalamin** adı verilen türev **deoksiadenozilkobalamin** ve **metilkobalamin** gibi önemli **koenzimlerin** prekürsörüdür.
  - ✓ Hidroksikobalamin **sitozolde metilkobalamine** çevrilebileceği gibi, **mitokondriye girerek** ve **deoksiadenozilkobalamine** de çevrilebilir.
  - ✓ **Siyanokobalamin** denilen türev ise enjektabl ilaç olarak tedavide kullanılmaktadır.
  - ✓ Vitamin B12'nin insanlarda sadece **iki koenzim** formu görev alır;
- **Metilkobalamin, homosisteinden metiyonin** sentezinde
- **Deoksiadenozilkobalamin** ise **metilmalonil-KoA'nın süksinil-KoA**'ya izomerizasyonunda gereklidir.

"Esansiyel mikromineraller (Iz elementler ve önemi)" başlıklı tabloya bakınız.

3.

I. Siyanokobalamin
II. Hidroksikobalamin
III. Metilkobalamin
IV. Akuakobalamin
V. Adenozilkobalamin

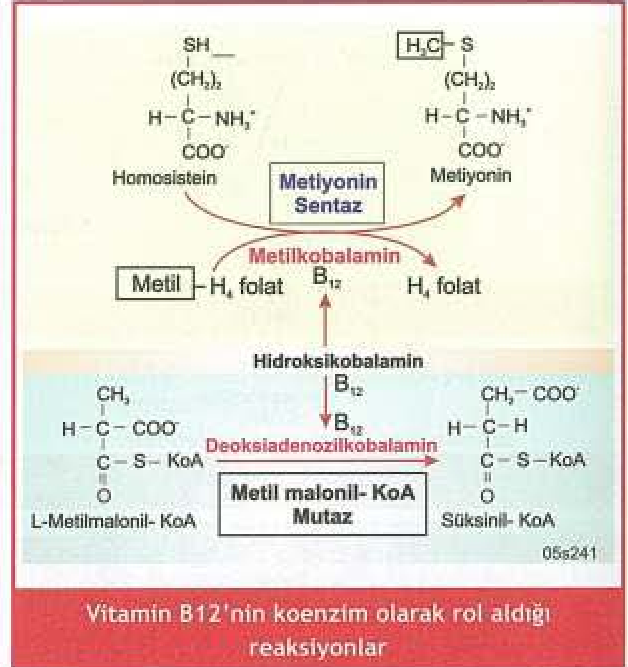
Yukarıdakilerden hangileri vitamin B12'nin besinlerde bulunan koenzim formlarıdır? (Eylül-2008)

A) I ve III
B) III ve V
C) I, III ve IV
D) I, III ve V
E) II, III ve IV

Doğru cevap: B

Soruda, vitamin B12 nin koenzim formları sorgulanmaktadır.

- Vitamin B12' nin enzimatik reaksiyonlarda aktif rol alan, sadece **iki koenzim formu** vardır;
  - ✓ **Metilkobalamin** ve **Deoksiadenozilkobalamin**
- **Metilkobalamin, homosisteinin metiyonine** dönüşümünde koenzimdir.
- **Deoksiadenozilkobalamin** ise **metilmalonil-KoA'nın süksinil-KoA'ya** dönüşümünde koenzimdir.
- **Siyanokobalamin ve hidroksikobalamin** türevleri tedavide kullanılan B12 formlarıdır.
- **Akuakobalamin** ise vitamin B12'nin depo edilen formudur.



Vitamin B12'nin koenzim olarak rol aldığı reaksiyonlar

4. **Hangi reaksiyonda vitamin B12, 5'-deoksiadenozilkobalamin şeklinde, aynı molekül üzerinde tek karbon ünitesinin yerini değiştirir?** (Nisan-2000)

A) Metilmalonil-KoA → Süksinil-KoA
B) dUMP → dTMP
C) Propiyonil-KoA → Metilmalonil-KoA
D) Homosistein → Metiyonin
E) Homosistein → Sistatiyonin

Doğru cevap: A

Soruda, vitamin B12'nin koenzim formlarının kullanıldığı reaksiyonların bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Vitamin B12' nin enzimatik reaksiyonlarda aktif rol alan, sadece iki koenzim formu vardır;
  - ✓ **Metilkobalamin** ve **Deoksiadenozilkobalamin**
- **Metilkobalamin, homosisteinin metiyonine** dönüşümünde koenzimdir.
- **Deoksiadenozilkobalamin** ise **metilmalonil-KoA'nın süksinil-KoA'ya** dönüşümünde koenzimdir.

Vitaminler

Esansiyel mikromineraller (İz elementler ve önemi)					
Element	İşlevler	Metabolizma	Yetmezlik hastalıkları veya semptomlar	Toksisite hastalığı veya semptomlar	Kaynaklar
Krom	Üç değerlikli krom "glukoz tolerans faktörü" bileşeni olup insülinin reseptördeki etkinliğini arttırır.		Glukoz intoleransı; kilo alamama		
Kobalt	B12'nin bileşenidir.		Vit. B12 yetmezliği		Hayvansal gıdalar
Bakır	Süperoksit dismutaz Dopamin B- hidroksilaz Tirozinaz Sitokrom oksidaz Lizil oksidaz Mono ve diamino oksidaz	Albümine bağlı olarak taşınır.	Anemi (hipokrom mikrositer); malnutrisyon, Menkes sendromuna sekonder	Nadiren; Wilson hastalığına sekonder	
İyot	Tiroksin Triiyodotironin bileşeni	Tiroit de tiroglobulin olarak depolanır.	Çocuklar: Kretenizm Erişkinler: Guatr ve hipotiroidi, miksödem	Tirotoksikoz, guatr	İyotlu tuz ve deniz ürünleri
Demir	Hemoproteinler; Hemoglobin Miyoglobin Katalaz Nirik oksit sentaz Sitokromlar Triptofan pirolaz	Transferin olarak nakledilir; ferritin veya hemosiderin olarak depolanır.	Anemi (hipokrom, mikrositer)	Siderozis, herediter hemokromatoz	Demirli pişirme kapları
Mangan	Hidrolaz, dekarboksilaz ve transferaz enzimlerinin kofaktörüdür. Glikoprotein ve proteoglikan sentezi		İnsanlarda bilinmiyor	İnhalasyon ile zehirlenme psikotik semptomlar ve Parkinsona yol açar.	
Molibden	Oksidaz enzimlerinin bileşenidir (Ksantin oksidaz).		Parenteral beslenmeye sekonder		
Selenyum	Glutatyon peroksidaz Tiyoredoksin redüktaz Selenofosfat sentetaz İyodotironin deiyodinaz	Vitamin E ile sinerjik antioksidan	Çinde Keshan kardiyomiyopatisi, parenteral beslenme ve protein enerji malnutrisyonuna sekonder	Megadoz takviyesi saç kaybı dermatit ve irritabilite	
Çinko	Laktat dehidrojenaz Karbonik anhidraz DNA ve RNA polimeraz Alkalen fosfataz Süperoksit dismutaz		Hipogonadizm, büyüme yetersizliği, kusurlu yara iyileşmesi, azalmış tat ve koku hassasiyeti, akrodermatitis enteropatika ve parenteral beslenmeye sekonder	Gastrointestinal irritasyon, kusma	

5. Aşağıdaki enzimlerden hangisi B12 vitamininin koenzim formunu kullanır? (Ağustos-2017 Orijinal)

A) α-Ketoglutarat dehidrojenaz
B) Metilmalonil-KoA mutaz
C) Dihidrofolat redüktaz
D) Timidilat sentaz
E) Serin hidroksimetiltransferaz

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi;***
>
> **Metilmalonil-KoA'nın süksinil-KoA'ya çevrilmesinde aşağıdaki vitaminlerden hangisi koenzim olarak kullanılır?** (Ağustos-2017 BENZERİ)
>
> A) Biyotin
> B) Kobalamin
> C) Folik asit
> D) Piridoksin
> E) Tiyamin
>
> ***Doğru cevap: B***

Vitamin B12, korrin halkasına sahip olan ve merkezinde kobalt iyonu bulunan bir vitamindir. Metilmalonil- KoA mutaz ve metiyonin sentaz enzimlerinin koenzimi olarak görev alır.

- **Vitamin B12;**
  - ✓ **Kobalamin**, plazmada en fazla bulunan türevdir. Kanda taşındıktan sonra, serbest kobalamin hücrelerin sitozolüne hidroksikobalamin halinde salınır.
  - ✓ **Hidroksikobalamin** adı verilen türev ise deoksiadenozil kobalamin ve metilkobalamin gibi önemli koenzimlerin prekürsörüdür.
  - ✓ **Hidroksikobalamin** ya **sitozolde metilkobalamine** çevrilir ya da **mitokondriye girer** ve **deoksiadenozil kobalamine** çevrilir.
  - ✓ **Siyanokobalamin** denilen türev ise enjektabl ilaç olarak tedavide kullanılmaktadır.
  - ✓ Vitamin B_{12}'nin insanlarda **sadece iki koenzim** formu görev alır. **Metilkobalamin, homosisteinden - metiyonin** sentezinde koenzimdir. **Deoksi-adenozilkobalamin** ise **metil malonil-KoA'nın süksinil-KoA**'ya izomerizasyonunda gereklidir.
- **α-Ketoglutarat dehidrogenaz,** Krebs Döngüsü'nde görev alan bir enzimdir. Tiyamin, riboflavin, niasin, pantotenik asit ve lipoik asiti koenzim olarak kullanır.
- **Dihidrofolat redüktaz,** tetrahidrofolat oluşumunu katalizleyen folik asit metabolizmasının önemli bir enzimidir.
- **Timidilat sentaz,** N^5, N^{10} metilen tetrahidrofolik asitten bir metil grubu alarak deoksi-üridilatı (dUMP), deoksitimidilata (dTMP) çevirir.
- **Serin hidroksimetiltransferaz,** serini glisine çeviren folik asiti koenzim olarak kullanan enzimdir.

6. Aşağıdaki reaksiyonlardan hangisinde B12 vitamini koenzim olarak rol alır? (Eylül-2014 Orijinal)

I. Asetil KoA → malonil KoA
II. Homosistein → metionin
III. Piruvat → Okzaloasetat
IV. L – metilmalonil KoA → süksinil KoA

Yukarıdaki reaksiyonlardan hangisinde kobalamin vitamini koenzim olarak rol alır?

A) II ve IV
B) I ve IV
C) II ve III
D) I ve II
E) III ve IV

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi;***
>
> **Homosistein → metiyonin oluşumunda hangi B12 vitamini formu koenzim olarak rol oynar?** (Eylül-2014 BENZERİ)
>
> A) Metilkobalamin
> B) Deoksiadenozilkobalamin
> C) Siyanokobalamin
> D) Hidroksikobalamin
> E) Kobalamin
>
> ***Doğru cevap: A***

B12 vitamini suda çözünen vitaminler arasında önemli bir vitamin olup TUS'da iki-üç yılda bir mutlaka soru getirmektedir. Bu vitamin insan vücudunda iki önemli reaksiyonda görev almaktadır. Sorunun amacı bu iki reaksiyonun bilinmesidir.

- **Vitamin B12;**
  - ✓ **Korin halkasına** sahip olan ve merkezinde **kobalt** iyonu bulunan bir vitamindir.
  - ✓ Kobalamin, plazmada en fazla bulunan türevdir.
  - ✓ Kanda taşındıktan sonra, serbest kobalamin hücrelerin sitozolüne hidroksikobalamin halinde salınır. **Hidroksikobalamin** adı verilen türev ise **deoksiadenozilkobalamin** ve **metilkobalamin** gibi önemli **koenzimlerin** prekürsörüdür.
  - ✓ Hidroksikobalamin **sitozolde metilkobalamine** çevrilebileceği gibi, **mitokondriye girerek** ve **deoksiadenozilkobalamine** de çevrilebilir.
  - ✓ **Siyanokobalamin** denilen türev ise enjektabl ilaç olarak tedavide kullanılmaktadır.
  - ✓ Vitamin B12'nin insanlarda sadece **iki koenzim** formu görev alır;
- **Metilkobalamin, homosistein'den - metiyonin** sentezinde
- **Deoksiadenozilkobalamin** ise **metilmalonilKoA'nın süksinil-KoA**'ya izomerizasyonunda gereklidir.

7. Aşağıdaki esansiyel amino asitlerden hangisi metil tetrahidrofolat veya betain gibi metil vericileri kullanarak homosisteinden sentezlenebilir? (Eylül-2002)

A) Triptofan
B) Lizin
C) Treonin
D) Metiyonin
E) Valin

Doğru cevap: D

Vitamin B12'nin koenzim formları ve rol aldıkları reaksiyonlar sıklıkla sorulmaktadır. Soruda, vitamin B12'nin koenzim formlarının kullanıldığı reaksiyonların bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Homosisteinin metiyonine** dönüşümünde görev alan **metiyonin sentazın** koenzimi **metilkobalamin**dir.
- Bu tepkimede metilkobalamin, metil grubunu homosisteine vererek metiyonin sentezlenir.
- **Metilkobalamin yapısındaki metil** grubunu kaynağı ise **N^5-metil tetrahidrofolat**tır.

8. Aşağıdaki vitaminlerden hangisinin emilimi reseptör aracılı olarak gerçekleşir? (Nisan-2009)

A) Vitamin E
B) Vitamin A
C) Tiyamin
D) Piridoksin
E) Vitamin B12

Doğru cevap: E

Soruda, vitamin B12'nin bağırsak reseptörleri tarafından tanınıp emilimin gerçekleşmesi için intrensek faktörün gerekliliğinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Vitamin B12'nin gastrointestinal sistemden emiliminde iki önemli faktör rol almaktadır;
  - ✓ Tükürükte bulunan **kobalofilin (R faktör)**
  - ✓ Midenin pariyetal hücrelerinden salgılanan **intrensek faktör**
- Gıdalarla alınan ve çeşitli proteinlere bağlı olan Vitamin B12 mideye geldiği zaman **mide asiti** ve **pepsinin etkisi ile proteinlerden ayrılır** ve **kobalofiline** bağlanır.
- **Duodenumda** kobalofilinden ayrılır ve **intrensek faktör ile birleşir**.
- **İleumun yaklaşık son 1/3'lük** bölümünde bulunan **intrensek faktör - vitamin B12** kompleksini bağlayan **reseptörler aracılığı ile** bağırsaklardan emilir. Bu reseptörler serbest intrensek faktör veya serbest Vitamin B12'yi bağlayamazlar.
- Vitamin emildikten sonra, **transkobalamin** adlı bir plazma proteinine bağlıdır.
- Vitamin B12 eksikliği, diyette bu vitaminin olmaması nedeniyle nadiren gelişir. Diyetsel eksikliği, özellikle, **vejeteryan çocuklarda, vejeteryan anne bebeklerinde** görülebilir.
- **İnce bağırsaklardan vitamin emilimi bozukluğu** olan hastalarda eksikliğin görülmesi çok daha yaygındır;
  - ✓ **İntrensek faktörün** konjenital ve edinsel **eksiklikleri**
  - ✓ **Malabsorbsiyon sendromları**
  - ✓ **Terminal ileum rezeksiyonu**
  - ✓ **Diphlobothrium latum enfestasyonu**
  - ✓ **Konjenital transkobalamin II eksikliği**
- Eksiklik durumunda **megaloblastik anemi** ve **nöropati gelişir**.
- Vitamin B12 düzeyi kanda direkt olarak ölçülebilir.
- Malabsorbsiyonunun tanısında **Schilling testi** kullanılır.
- Diğer suda çözünen vitaminlerden farklı olarak önemli miktarda (4 ile 5 mg) **vitamin B12 vücutta depo edilir**.
- Sonuçta, kısmi veya tam olarak **midesi çıkarılmış kişilerde (intrensek faktör eksikliği)** B12 eksikliğine bağlı olarak **klinik belirtilerin görülmesi bir kaç yıl alır** ve bu kişilerde artık vitamin emilimi olmaz.

"Vitamin B12, folik asit ve demir emilimi" başlıklı şekile bakınız.

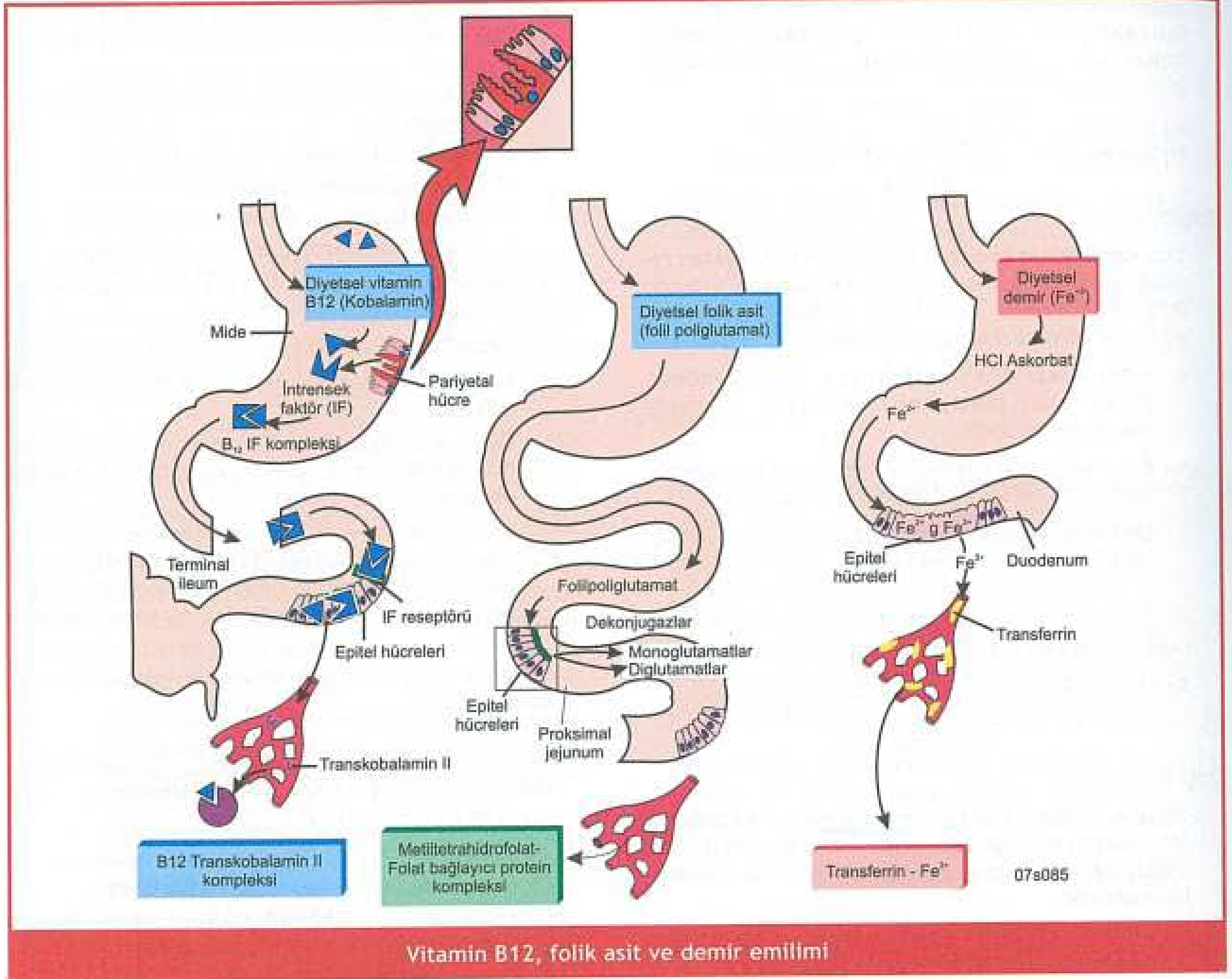
9. İntrensek faktör, aşağıdaki vitaminlerden hangisinin ince bağırsaktan transportu için gereklidir? (Nisan-1988)

A) Tiyamin
B) Riboflavin
C) Piridoksin
D) Biyotin
E) Kobalamin

Doğru cevap: E

Soruda, vitamin B12'nin bağırsak reseptörleri tarafından tanınıp emilimin gerçekleşmesi için intrensek faktörün gerekliliğinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Vitamin B12'nin gastrointestinal sistemden emiliminde iki önemli faktör rol almaktadır;
  - ✓ Tükürükte bulunan **kobalofilin (R faktör)**
  - ✓ Midenin pariyetal hücrelerinden salgılanan **intrensek faktör**
- Gıdalarla alınan ve çeşitli proteinlere bağlı olan Vitamin B12 mideye geldiği zaman **mide asiti** ve **pepsinin etkisi ile proteinlerden ayrılır** ve **kobalofiline** bağlanır.
- **Duodenumda** kobalofilinden ayrılır ve **intrensek faktör ile birleşir**.
- **İleumun yaklaşık son 1/3'lük** bölümünde bulunan **intrensek faktör - vitamin B12** kompleksini bağlayan **reseptörler aracılığı ile** bağırsaklardan emilir. Bu reseptörler serbest intrensek faktör veya serbest Vitamin B12'yi bağlayamazlar.
- Vitamin emildikten sonra, **transkobalamin** adlı bir plazma proteinine bağlıdır.



Vitamin B12, folik asit ve demir emilimi

10. Aşağıdakilerden hangisi intrensek faktörün salınımını primer olarak kontrol eder? (Eylül-1988)

A) Vagus
B) Histamin
C) Gastrin
D) Hidroklorik asit
E) Ekzojen B12 vitamini

Doğru cevap: C

Soruda, vitamin B12'nin bağırsak reseptörleri tarafından tanınıp emilimin gerçekleşmesinde önemli rolü olan intrensek faktörün salınımına dair temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- **İntrensek faktör salınımı;**
  - ✓ **Gastrin,** vagal uyarı, histamin ve çeşitli yiyeceklere yanıt olarak artar. Ancak majör uyaran ve intrensek faktörün salınımını **primer** olarak **kontrol** eden **Gastrindir.**
  - ✓ Gastrinin ayrıca mide asit sekresyonunu ve pepsinojen sekresyonunu da uyararak midede protein sindiriminde kritik önemi vardır.
- **İntrensek faktör eksikliği;**
  - ✓ Vitamin B12'nin **emilimini engeller** ve bu durum pernisiyöz anemiyle sonuçlanır.
  - ✓ **Pernisiyöz anemi**, intrensek faktör olarak adlandırılan bir glikoproteinin sentezinden sorumlu olan midedeki **pariyetal hücrelerin** oto immun **harabiyeti** sonucu gelişir. Normal olarak, diyet yoluyla alınan vitamin B12 ince bağırsaklarda intrensek faktöre bağlanır.
  - ✓ Kobalamin-intrensek faktör kompleksi bağırsaklarda ilerler ve ileum mukoza hücrelerinin yüzeyinde bulunan özel reseptörlere bağlanırlar.
  - ✓ Bağlı kobalamin mukoza hücrelerine taşınır ve daha sonra genel dolaşıma geçer. Genel dolaşımda **B12 bağlayıcı proteinler**, örneğin; trans kobalamin II tarafından taşınır.
  - ✓ Kobalamin eksikliği olan hastalar genellikle anemiktirler, ancak hastalığın gelişiminden sonra **nöro-psikiyatrik bulgular** gösterirler.
  - ✓ **Tek başına folik asit verilmesi hematolojik anormallikleri düzeltir** ve böylece **B12 eksikliğini maskeler.**
  - ✓ Daha sonra ciddi nörolojik bozukluk ve patolojiye yol açabilir. Bu nedenle megaloblastik anemi tek başına folik asitle tedavi edilmemeli, folat ve vitamin B12 birlikte verilmelidir.

11. Bir hastanın idrarında metilmalonik asit düzeylerinin artması aşağıdaki B vitaminlerinden hangisinin eksikliğini gösterir? (Nisan-1991, Nisan-1995, Eylül-1995, Nisan-1997, Nisan-2002, Eylül-2004, Şubat 2018 BENZERİ)

A) Piridoksin
B) Vitamin B12
C) Riboflavin
D) Folik asit
E) Biyotin

Doğru cevap: B

Soruda, vitamin B12 eksikliğinde idrarda görülen çok önemli bir laboratuvar bulgusunun bilinmesi istenmektedir.

- Tek karbon sayılı doymuş bir yağ asitinin oksidasyonu son **üç karbona** ulaşıncaya **kadar çift karbon sayılı yağ asitlerinin oksidasyonunda olduğu gibi** aynı basamakları izler. Bu son üç karbonlu bileşik **propiyonil-KoA**'dır ve **iki basamaklı bir yol ile** metabolize edilir;
  - ✓ Metilmalonil-KoA' nın sentezi; **Propiyonil-KoA** (3 karbonlu) **önce karboksile** olur ve **metilmalonil-KoA oluşur. Propiyonil-KoA karboksilaz** diğer karboksilazlarda olduğu gibi koenzim olarak **biyotine** gereksinim duyar.
  - ✓ Süksinil-KoA'nın sentezi; Metilmalonil-KoA'nın karbonlarının yeniden düzenlenmesi sonucunda **süksinil-KoA** oluşur. Reaksiyonda görevli enzim **metilmalonil-KoA mutaz** olup **koenzimi deoksiadenozil kobalamin** formunda vitamin B12'dir. Süksinil-KoA **TCA döngüsüne** girebilir.
- **B12 vitamini eksikliği olan hastalarda;**
  - ✓ Hem **propiyonat** hem de **metilmalonatın idrarla atılımı artmıştır.**
  - ✓ **Metilmalonik asidemi** ve **asidürinin** kalıtımla geçen **iki tipi tanımlanmıştır.** Birinde mutaz enziminin eksikliği varken, diğerinde ise hastalar B12 vitaminini koenzim şekline dönüştürememektedirler. Her iki defektte de **metabolik asidoz** ve **gelişme geriliği** görülür.
  - ✓ Metilmalonik asidüri yüksek doz B12 vitamininden fayda sağlamaktadır.

12. Aşağıda belirtilen organik asidemilerden hangisinin tedavisinde yüksek dozda vitamin B12 kullanılır? (Eylül- 1991, Eylül-2001)

A) Metilmalonik asidemi
B) Propiyonik asidemi
C) İzovalerik asidemi
D) Laktik asidemi
E) "Mapple Syrup Urine" hastalığı

Doğru cevap: A

Soruda, vitamin B12 eksikliğinde metilmalonik asidemi görüldüğünün bilinmesi istenmektedir.

- **B12 vitamini eksikliği olan hastalarda;**
  - ✓ Hem **propiyonat** hem de **metilmalonatın idrarla atılımı artmıştır.**
  - ✓ **Metilmalonik asidemi** ve **asidürinin** kalıtımla geçen **iki tipi tanımlanmıştır.** Birinde mutaz enziminin eksikliği varken, diğerinde ise hastalar B12 vitaminini koenzim şekline dönüştürememektedirler. Her iki defektte de **metabolik asidoz** ve **gelişme geriliği** görülür.
  - ✓ Metilmalonik asidüri yüksek doz B12 vitamininden fayda sağlamaktadır.

13. Cerrahi girişim sonucu gelişen kör loop sendromunda aşağıdakilerden hangisinin eksikliği gelişir? (Nisan- 1991, Nisan-1995)

A) Vitamin A
B) Piridoksin
C) Vitamin B12
D) Folik asit
E) Demir

Doğru cevap: C

Soruda, vitamin B12 eksikliğine dair temel bir bilginin bilinmesi istenmektedir.

- Mide rezeksiyonlarını takiben oluşan **kör-loop sendromu**nda, aşırı çoğalan bakteriler B12 vitamini aşırı şekilde tükettiği için B12 vitamini emilimi azalır ve eksikliği görülebilir.

B12 Vitamini İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Homosisteinden metiyonin sentezlenirken gerekli olan Vitamin B12 formu hangisidir...** Metilkobalamin
2. **Metil malonil-KoA' nın süksinil-KoA dönüşümü için gerekli olan Vitamin B12 formu;** Deoksiadenozilkobalamin
3. **Hangi vitamin eksikliğinde folik asitin N^5 metil tetrahidrofolik asit şekli biriktiği için, en aktif formu olan N^5 - N^{10} metilen tetrahidrofolat oluşamaz...** Vitamin B12

PİRİDOKSİN

1. Bir çocukta hipokrom anemi, konvülziyon, seboreik dermatit, periferik nörit ve taşikardi varsa aşağıdaki vitaminlerden hangisinin eksikliği düşünülür? (Eylül-1991, Nisan-1995, Nisan-2000)

A) Niasin
B) Piridoksin
C) Tiyamin
D) A vitamini
E) C vitamini

Doğru cevap: B

Soruda, vitamin B6 eksikliğine dair klinik bulguların bilinmesi istenmektedir.

- **Vit B6 (piridoksin, piridoksal, piridoksamin);**
  - ✓ Piridoksin başlıca sebzelerde bulunur, oysa piridoksal ve piridoksamin hayvansal gıdalardan alınır.
  - ✓ Bu üç bileşik biyolojik olarak **aktif koenzim** olan **piridoksal fosfatın** öncülüdür.

✓ Piridoksal fosfat, özellikle **amino asitlerle ilgili reaksiyonları** katalizleyen çok sayıda enzimin koenzimi olarak görev yapar. Özellikle hatırlanması gereken **başlıca reaksiyonlar;**

1. ALT ve AST gibi enzimlerin düzenlediği **transaminasyon**
2. DOPA'dan Dopamin, glutamattan GABA, histidinden histamin oluşumu gibi **dekarboksilasyon** reaksiyonları
3. **Fosfatidilserin,** kofaktör olarak piridoksal fosfatı kullanan fosfatidilserin dekarboksilaz ile fosfatidiletanolamine dönüşebilmektedir.
4. **ALA-sentaz**
5. **Sistatiyonin sentaz**
6. **Glikojen fosforilaz** (Kas fosforilazı total vücut B6 vitaminin % 70-80 kadarını içerir) gibi enzimlerin, düzenlediği reaksiyonlardır.

✓ **Piridoksin gereksinimi, diyetle fazla protein alınmasıyla artar.** Tüberküloz tedavisinde sık kullanılan bir ilaç olan izoniazit (izonikotinik asit hidrazit), piridoksal fosfatla inaktif bir türev oluşturarak vitamin B6 eksikiğine yol açabilir. **İzoniazit tedavisi** sırasında, **diyete B6** vitamini **eklenmesi gerekir.**

✓ Wilson hastalığının tedavisinde kullanılan **D-penisilamin gibi şelatlayıcı ajanlar** piridoksin eksikliğine yol açabilir. Piridoksinin diyette eksik bulunması nadir görülür, ancak vitamin B6 miktarı düşük mamalarla beslenen yeni doğanlarda, **ağızdan doğum kontrol hapı alan kadınlarda** ve alkoliklerde vitamin B6 eksikliği gelişebilir.

✓ **Eksiklik belirtileri;** daha çok santral sinir sistemi metabolizmasında ortaya çıkar.

- **Çocuklarda; konvülziyon, aşırı hassasiyet** olarak kendini gösterir. Bunun nedeni piridoksine bağımlı bir enzim olan **glutamat dekarboksilaz** aktivitesinde azalma sonucu **beyinde GABA azalmasıdır.**
- Ayrıca periferik nörit de oluşur. **Yaş ilerledikçe** dermatit, **anemi**, kas distrofisi, keylozis, glossit, okzalüri, homosistinüri, mesane taşları, hiperglisemi, gebelerde bulantı kusma görülür.
- Piridoksin eksikliğinde **aneminin nedeni** kofaktörü olduğu **δ-aminolevülinik asit sentaz eksikliğine** bağlı **hem sentezi bozulmasıdır.** Hastalarda yeterli demir bulunmasına rağmen **sideroblastik anemi** ortaya çıkar.
- **Piridoksin eksikliğinde** hastalara 100 mg/kg **triptofan** verilmesini takiben **idrarda ksantürenik asit artışı** gözlenir. Normal kişilerde ise buna rastlanmaz.
- **Keratomalazi, A vitamini eksikliğinde** görülen bulgulardan bir tanesidir.
- **Vitamin eksikliklerinde görülen bazı hastalıkla veya bulgular:**
- **Vit A ↓:** Gece körlüğü, keratomalazi, kseroftalmi, bitot lekeleri, deride foliküler hiperkeratoz
- **Vit D ↓:** Rikets
- **Vit E ↓:** Prematürelerde hemoliz, arefleksi, ataksi ve oftalmopleji
- **Vit K ↓:** Protrombin zamanı uzaması, kanama
- **Tiyamin (B1)** → Beriberi (polinöropati, baldır hassasiyeti, kalp yezmezliği, ödem, oftalmopleji.
- **Riboflavin(B2)** → İştahsızlık, mukosit, anemi, çatlak, nazolabial sebore
- **Niasin (B3)** → Pellegra nsitizasyon, dermatit, diyare, demans, ölüm)
- **Biyotin** → Saç dökülmesi, dermatit, hipotoni
- **Vit B12** → Megaloblastik anemi, periferik nöropati, posterior nöropati, posterior lateral omurga hastalığı
- **Folat** → Megaloblastik anemi
- **Askorbik asit (C vit.)** → Skorbüt (sinirlilik, purpura, diş eti kanaması, periosteal kanama, ağrılı kanama

2. Aşağıdaki tepkimelerin hangisinde piridoksal fosfat, koenzim olarak görev alır? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Karboksilasyon
B) Defosforilasyon
C) Metilasyon
D) Hidroksilasyon
E) Transaminasyon

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki enzimlerden hangisi koenzim olarak piridoksal fosfatı kullanır? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Alanin aminotransferaz
B) Pirüvat karboksilaz
C) Metiyonin sentaz
D) Lizil hidroksilaz
E) Tirozin hidroksilaz

Doğru cevap: A

Piridoksal fosfat, amino asitlerle ilgili reaksiyonları katalizleyen çok sayıda enzimin koenzimi olarak görev yapar. Özellikle ALT ve AST gibi enzimlerin katalize ettiği transaminasyon örnek verilebilir.

- **Vitamin B6,** piridoksin, piridoksal ve piridoksamin için kullanılan ortak bir terimdir. Piridin türevi olan bu maddelerdeki tek farklılık halkadaki fonksiyonel grubun türüdür. Piridoksin başlıca sebzelerde bulunur, oysa piridoksal ve piridoksamin hayvansal gıdalardan alınır. Bu üç bileşikte biyolojik olarak aktif **koenzim** olan **piridoksal fosfat'ın öncülüdür.**
- **Piridoksal fosfatın görev aldığı başlıca reaksiyonlar;**
  - ✓ ALT ve AST gibi enzimlerin düzenlediği **transaminasyon** reaksiyonları,
  - ✓ DOPA'dan dopamin, glutamattan GABA ve histidinden histamin oluşumu gibi **dekarboksilasyon reaksiyonları.**
  - ✓ **ALA sentaz,**
  - ✓ **Sistatiyonin sentaz**
  - ✓ **Glikojen fosforilaz** (Kas fosforilazı total vücut B_6 vitamininin % 70-80 kadarını içerir) gibi enzimlerinin düzenlediği reaksiyonlardır.

- **Karboksilasyon reaksiyonlarının** bazılarında koenzim biyotindir. Aktive edilmiş karbondioksitin taşıyıcısı olarak görev yapar. Örnek olarak pirüvat karboksilaz, asetil-KoA karboksilaz, propiyonil-KoA karboksilaz verilebilir.
- Vitamin B12'nin **koenzim** formu **metilkobalamin,** homosisteinden metiyonin sentezinde koenzimdir.
- Lizil oksidaz kollajen sentezinde görev alır. Koenzim olarak bakırı kullanır.
- Tirozin hidroksilaz, katekolaminlerin sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır. Koenzim olarak tetrahidrobiopterini kullanır.

3. Aşağıdaki enzim-koenzim eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Sistatiyonin sentaz – B6 vitamini
B) Histidin dekarboksilaz – B1 vitamini
C) Metilmalonil-KoA mutaz – B12 vitamini
D) Homogentisat oksidaz – C vitamini
E) Asetil-KoA karboksilaz – Biyotin

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> I. Sistatiyonin sentaz
> II. Histidin dekarboksilaz
> III. Metilmalonil-KoA mutaz
> IV. Homogentisat oksidaz
> V. Asetil-KoA karboksilaz
>
> **Yukarıdaki enzimlerden hangisi veya hangileri koenzim olarak piridoksal fosfatı kullanır?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) Yalnız I
> B) Yalnız II
> C) I ve II
> D) III ve IV
> E) III, IV ve V
>
> ***Doğru cevap: C***

Suda çözünen vitaminler genellikle metabolik yolaklardaki enzimlerin koenzimi görevi üstlenirler. Amino asitlerin transaminasyonunda ve dekarboksilasyonunda kullanılan koenzim pridoksal fosfattır.

- **Histidin dekarboksilaz** enzimi, histidinden vazodilatatör bir madde olan histamin sentezini katalizler. Koenzim olarak, **B6 vitaminine** ihtiyaç duyar.
- **Sistatiyonin sentaz** enzimi, metiyonin amino asidinin metabolizması sürecinde görev alır. Homosisteini serin amino asidi ile birleştirerek sistatiyonine dönüştürür. Koenzim olarak **B6 vitamini** kullanır.
- Organizmada iki yerde **B12 vitamini** koenzim olarak kullanılmaktadır. Bunlardan bir tanesi sorunun seçeneklerindeki metilmalonil-KoA'nın süksinil-KoA'ya dönüşümünü katalizleyen **metilmalonil-KoA mutaz** enzimidir. Diğer enzim de homosisteinden metiyonin oluşumunda rol alan **metiyonin sentaz** enzimidir.
- **Homogentisat oksidaz** enzimi, tirozin katabolizması sırasında görevli bir enzim olup, koenzim olarak **C vitamini** kullanır.
- **Asetil-KoA karboksilaz** enzimi, yağ asitlerinin sentezinde kontrol basamağını katalizleyen enzimdir. Bu enzim koenzim olarak **biyotin** vitaminine ihtiyaç duyar. Biyotin asetil-KoA karboksilaz enziminde bulunan lizin amino asidine kovalent olarak bağlanır.

4.

I. Aspartat aminotransferaz
II. Glikojen fosforilaz
III. δ-aminolevülinat sentaz

Yukarıdaki enzimlerden hangileri piridoksal fosfatı koenzim olarak kullanır? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) I ve II
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki enzimlerden hangisinin koenzimi piridoksal fosfat değildir?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) Glikojen fosforilaz
> B) δ-aminolevülinat sentaz
> C) Alanin transaminaz
> D) Histidin dekarboksilaz
> E) Glikojen sentaz
>
> ***Doğru cevap: E***

Piridoksal fosfat vitamini amino asitlerin transaminasyonu, dekarboksilasyonu ve deaminasyonu gibi daha çok protein metabolizmasındaki enzimlerin koenzimidir. Sorunun amacı önemli metabolik etkileri olan enzimlerin koenzimlerinin bilinmesidir.

- B6 vitamini birbiriyle yakından ilişkili üç piridin türevinden ibarettir: **piridoksin, piridoksal ve piridoksamin.** Bu üçünün vitamin aktiviteleri eşittir ve vücutta birbirlerine dönüşebilirler.
- **Aspartat aminotransferaz** enzimi ve diğer transaminasyon reaksiyonlarını katalizleyen enzimler koenzim olarak piridoksal fosfatı kullanır.
- **Glikojen fosforilaz** enzimi açlıkta glikojen yıkımında hız kısıtlayıcı bir enzimdir. Koenzim olarak piridoksal fosfata ihtiyaç duymaktadır.
- **δ-aminolevülinat sentaz** enzimi porfirin biyosentezindeki kontrol basamağını katalizleyen enzimdir. Glisin ile süksinil-KoA'yı birleştirir ve δ-aminolevülinik asit sentezler. Bu reaksiyonda kullanılan koenzim piridoksal fosfattır.
- **Amino asitlerin dekarboksilasyon** reaksiyonlarında da piridoksal fosfat kullanılır. Örneğin; glutamat dekarboksilaz, histidin dekarboksilaz.

- Sistatiyonin sentaz ve sistationaz enzimleri de koenzim olarak vitamin B6 kullanır.
- B6 vitamini triptofandan NAD (nikotinamit adenin dinükleotit) sentezlenirken de kullanılır.
- Ayrıca B6 steroit hormon etkisinde önemlidir. Piridoksal fosfat hormon-reseptör kompleksini DNA'dan ayırır, hormonların etkisini sonlandırır. Vitamin B6 eksikliğinde düşük östrojen, androjen, kortizol ve vitamin D konsantrasyonlarının etkilerine artmış duyarlılık vardır.

Piridoksin İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Dekarboksilasyonda gerekli olan vitamin hangisidir...** Piridoksal fosfat
2. **Oksidatif dekarboksilasyonda gerekli olan vitamin hangisidir...** Tiyamin pirofosfat
3. **Sistatiyonin sentetazın kofaktörü olan ve homosistinüride tedavide öncelikli tercih edilmesi gereken vitamin hangisidir...** Piridoksal fosfat
4. **Hangi vitamin / vitaminlerin eksikliği hiperhomosisteinemiye yol açar...** Piridoksal fosfat, folik asit ve vitamin B12
5. **Bir kişiye triptofan yüklendiğinde idrarda ksantürenik asit artıyorsa hangi vitamin eksikliği düşünülür...** Piridoksin
6. **Hangi suda çözünen vitamin fazla alındığında toksisitesi görülebilir...** Piridoksin

ASKORBİK ASİT

1. Aşağıdakilerden hangisi karaciğerde depolanmaz? (Eylül-2009)

A) Glikojen
B) Vitamin A
C) Demir
D) Vitamin B12
E) Vitamin C

Doğru cevap: E

Soruda, vitaminlerin karaciğerde depolanmasına dair temel bazı bilgiler sorgulanmaktadır. Soruda bir yanıyla, suda çözünen vitaminlerin depo edilmediği bilgisinin bilinmesi istenmekteyken, diğer yandan B12 vitamininin suda çözünenler içinde depo edilebilen tek vitamin olduğunun bilinmesi de amaçlanmaktadır.

- **Suda çözünen vitaminlerden B12 hariç diğerleri insan vücudunda depolanmaz.**
- Suda çözünen vitaminlerin çoğu ara metabolizmada kullanılan enzimlerin koenzimlerinin öncülleridirler.
- Vücudun gereksiniminden fazla alındıklarında kolaylıkla idrarla atılırlar ve bu nedenle sürekli olarak diyetle alınmaları gerekir.
- **Vitamin C;** insanlar için **esansiyeldir** ve gıdalarla sürekli alınması gerekir.
- **Glikojen;** insanda **kas** ve **karaciğerde depolanır.**
- **Vitamin A;** karaciğerde **retinil esteri** şeklinde depolanır.
- **Demir; ferritin** şeklinde karaciğer ve diğer dokularda depolanır.
- **Vitamin B12; suda çözünen** vitaminlerden **depo edilebilen** tek vitamindir. Birkaç yıl boyunca yetecek kadar karaciğerde depolanabilir.

2. Aşağıdaki vitaminlerden hangisi vücuda alındığı şekliyle etki eder ve etki etmesi için bazı reaksiyonlara gerek duymaz? (Eylül-1996)

A) Askorbik asit
B) Tiyamin
C) Riboflavin
D) Niasin
E) Piridoksin

Doğru cevap: A

Soruda, vitaminlerin aktif formlarının bilinmesi açlanmaktadır. Askorbik aside diğerlerinden ayıran çok temel bir özelliğinin bilinmesi istenmektedir.

- **Tiyamin;** aktif şekli vücutta dönüştüğü **tiyamin pirofosfattır.**
- **Ribofilavin;** aktif şekli flavin mono nükleotit (FMN) ve flavin adenin dinükleotittir (FAD).
- **Niasin;** aktif şekli nikotinamit adenin dinükleotit (NAD) ve nikotinamit adenin dinükleotit fosfat (NADP).
- **Piridoksin;** aktif şekli **piridoksal fosfattır.**
- **Askorbik asit; C vitamininin diyetle alınan şekli olup, vücutta alındığı şekliyle hiç değişmeden etki eder.**

"Askorbik asit, memelilerde kaynağı ve oksidasyonu" başlıklı şekile bakınız.

3. Safra tuzları, norepinefrin, hidroksilizin, hidroksiprolin gibi bileşiklerin sentezindeki hidroksilasyon tepkimelerinde aşağıdakilerden hangisi kullanılır? (Nisan-2003)

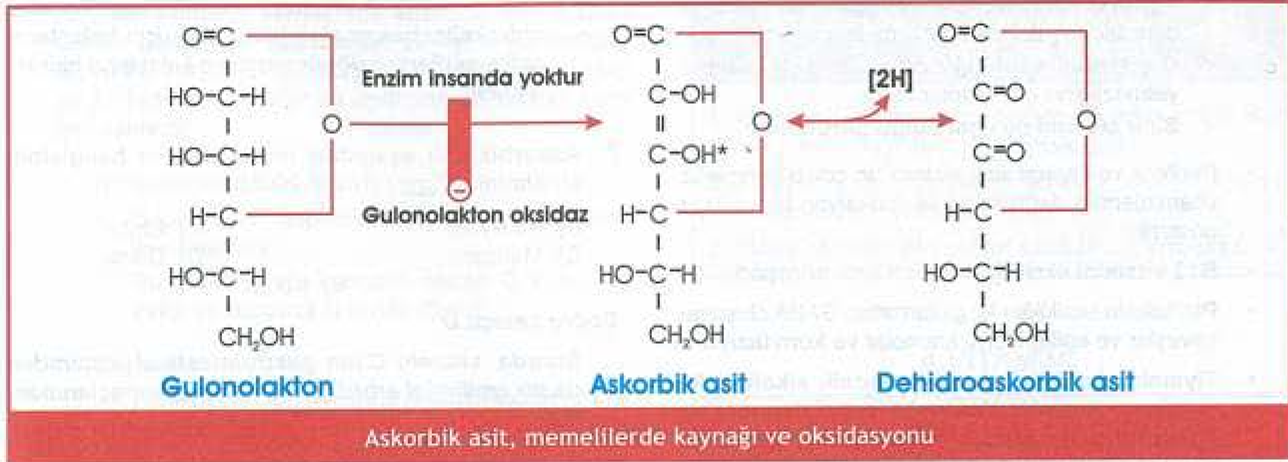
A) NADH
B) $FADH_2$
C) Lipoik asit
D) Alfa-tokoferol
E) Askorbik asit

Doğru cevap: E

Askorbik asit, birçok önemli reaksiyonda koenzim olarak rol oynamaktadır. Soruda, vitamin C'nin rol aldığı bazı önemli reaksiyonların bilinmesi istenmektedir.

- **C vitamini;**
  - ✓ Birçok canlı **D-glukuronik asitten**, L-askorbik asit sentezleyebilir.
  - ✓ Ancak insanda bu reaksiyonda görev alan **L-gulonolakton oksidaz** enzimi yoktur.
  - ✓ C vitamini insanlar için **esansiyel** olup, diyetle alınması gerekmektedir.
- Vitamin C'nin **aktif formu,** direkt olarak **askorbik asit** olup, aktivasyonu için herhangi bir işleme uğramaz.

Vitaminler



Askorbik asit, memelilerde kaynağı ve oksidasyonu

- **Vitamin C'nin rol aldığı bazı önemli reaksiyonlar;**
  1. **Kollajenin** prolin ve lizin birimlerinin hidroksilasyonu gibi **hidroksilasyon** reaksiyonlarında rol oynar.
  2. **Oksidasyon-redüksiyon** tepkimelerine katılır (askorbat-dehidroaskorbat).
  3. Dopaminden **norepinefrinin** sentezinde rol alır (**Dopamin β-hidroksilazın** koenzimidir).
  4. **Ferritin** sentezi için
  5. **Lizinden karnitin** sentezinde
  6. **Adrenal korteksde steroit hormon** sentezinde
  7. **Tirozin** yıkımında **homojentisik asit oksidaz** basamağında (Fe^{+2} kofaktörü) gerekir.
- Bu vitamin **plazmadaki en iyi antioksidan** olup sağlık için yararlı etkileri bulunmaktadır.
  - ✓ Vit C **antioksidandır**.
  - ✓ Fazla alındığı takdirde aynı zamanda **pro-oksidan** etkili olan bir maddedir.
  - ✓ **Fazla alınan vit C** ferri formundaki (+3) değerlikli demiri, ferro (+2) haline indirger. Serbest haldeki ferro demir, hidrojen peroksit ile reaksiyona girerse (**Fenton reaksiyonu**) en tehlikeli radikal olan **hidroksil radikali** oluşur.
- Kolesterolden **safra asit** sentezi, **D vitamini** sentezi ve **steroit hormon sentezi** gibi **indirgeyici reaksiyonlarda** redüktan olan C vitaminine ihtiyacın arttığı düşünülmektedir. Bu vitaminin eksikliğinde bu tip reaksiyonların azaldığı gösterilmiştir.
- Ayrıca **C vitamini** diyetle alınan **ferri** formundaki (+3) değerlikli demiri, **ferro** (+2) haline indirgeyerek gastrointestinal sistemden **demir emilimini** artırmaktadır.

4. Kollajen sentezinde prolinden hidroksiprolin oluşumunda görev alan vitamin hangisidir? (Eylül-1994, Nisan-1997, Nisan-1998)

A) Piridoksin
B) Tiyamin pirofosfat
C) Pantotenik asit
D) Folik asit
E) Askorbik asit

Doğru cevap: E

Soruda, vitamin C'nin kollajen sentezindeki önemi sorgulanmaktadır.

- **Kollajen molekülü sentezlenirken;**
  - ✓ Prolin ve lizin kalıntılarının **hidroksillenmesi** gerekir.
  - ✓ Bu tepkimeyi **prolil hidroksilaz** ve **lizil hidroksilaz** enzimleri yürütmektedir.
  - ✓ Normalde **prolil hidroksilaz enziminin çalışması için**, yapısındaki **demir molekülünün indirgenmiş durumda** (ferro) **olması gerekir**, bunu sağlayan ise **askorbik asittir**.
  - ✓ **Askorbik asit eksikliği skorbüte yol** açar.
  - ✓ Bu hastalıkta özellikle **hidroksiprolinden fakir yetersiz bir kollajen** nedeniyle, **periost altına kanama** (ve bunun sonucu olarak, özellikle hareketle şiddetli ağrı: **psödoparalizi**), deri ve mukozalara kanama, **diş eti kanaması**, dişlerde gevşeme ve dişlerin kaybı, kemikleşmenin durması, **yara iyileşmesinde gecikme** görülür. **Kostakondral kıkırdak bileşiminde dikensi çıkıntılar** tipik fizik muayene bulgusudur.

5. Aşağıdaki vitaminlerden hangisi periferik ve santral sinir sistemini <u>etkilemez</u>? (Nisan-2001)

A) C vitamini
B) E vitamini
C) Piridoksin
D) B1 vitamini
E) B12 vitamini

Doğru cevap: A

Soruda, bir yanı ile çeşitli vitaminlerin eksikliğinin sinir sisteminde yaptığı etkiler sorgulanmakta iken, asıl olarak sorgulanan vitamin C eksikliğinin psödoparalizi yaptığının bilinmesidir.

- **Askorbik asit eksikliği;**
  - ✓ **Skorbüte** yol açar.
  - ✓ Bu hastalıkta özellikle **hidroksiprolinden fakir** yetersiz bir **kollajen** nedeniyle, **periost altına kanama** (ve bunun sonucu olarak, özellikle hareketle şiddetli ağrı: **psödoparalizi**), deri ve mukozalara kanama, **diş eti kanaması**, dişlerde gevşeme ve dişlerin kaybı, kemikleşmenin durması, **yara iyileşmesinde gecikme** görülür.

✓ **Kostakondral kıkırdak bileşiminde dikensi çıkıntılar tipik** fizik muayene bulgusudur.

✓ **C vitamini eksikliğinde,** daha çok kollajen yetmezliğine ait bulgular vardır.

✓ **Sinir sistemi ile ilgili bulgu görülmez.**

- Periferik ve santral sinir sistemi en çok B kompleks vitaminlerinin değişimleri ile fonksiyon bozukluğu gösterir.
- **B12 vitamini** eksikliğinde; **periferik nöropati**
- **Piridoksin** eksikliğinde; glutamattan GABA oluşumu yavaşlar ve epileptiform kramplar ve **konvülziyon**
- **Tiyamin** eksikliği; çoğunlukla **kronik alkolizm** ile birliktedir. Hastalık, **Wernicke ensefalopatisi** ve **Korsakof psikozundan** oluşmaktadır. Hastalarda **progresif ataksi, spastik parapleji, mental konfüzyon, apati, hafıza kaybı** ve **nistagmusla** ilerler. Ensefalopati tablosu tiyamin verilmesi ile gerilerken, Korsakoff psikozu gerilememektedir.
- **Vitamin E** eksikliğinde; ise posterior spinal kort yıkımı ile birlikte **periferal nöropati** izlenebilir.

6. Aşağıdakilerin hangisinin eksikliği kolesterolün 7-alfa hidrokolesterole dönüşümünü kısıtlayarak kolesterol birikimine yol açar? (Nisan-1997)

A) Vitamin B6 B) Vitamin C
C) Vitamin B12 D) Biyotin
E) Pantotenik asit

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, vitamin C'nin kullanıldığı reaksiyonların bilinmesidir.

- Kolesterolden **safra asit** sentezi, **D vitamini** sentezi ve **steroit hormon sentezi** gibi **indirgeyici reaksiyonlarda** redüktan olan C vitaminine ihtiyacın arttığı düşünülmektedir. C vitaminin eksikliğinde bu tip reaksiyonların azaldığı gösterilmiştir.
- **Safra asitleri;**
  - ✓ Karaciğerde çok basamaklı bir metabolik yol ile sentez edilirler.
  - ✓ **Primer safra asitleri: Kolik asit** ve **kenodeoksikolik asittir.**
  - ✓ Safra asit sentezinde **hız kısıtlayıcı basamak,** kolesterol halkasına **mikrozomal sitokrom p450 7-α hidroksilaz** tarafından, hidroksil grubunun bağlanmasıdır.
  - ✓ Karaciğerden ayrılmadan önce **peroksizomda** bir molekül **glisin** veya **taurin ile konjuge** edilir.
  - ✓ Oluşan yeni bileşikler **safra tuzlarıdır: Glikokolik asit, glikokenodeoksikolik asit, taurokolik asit** ve **taurokenodeoksikolik asittir.**
- **Safra tuzları;**
  - ✓ **Kolesterol atılımı için** önemli olan **tek mekanizmayı oluşturur.**
  - ✓ Bunlar kolesterol atılımını, hem kolesterolün metabolik bir ürünü olarak, hem de kolesterolün safraya atılımı için gerekli esas çözücü olarak etki ederek sağlarlar.
- Sonuç olarak **C vitamini eksikliğinde 7 - alfa hidroksilaz basamağı inhibe** olduğu için, **kolesterol safra asitlerine dönüşemez** ve kolesterol birikimi görülür.

7. Askorbik asit aşağıdaki minerallerden hangisinin emilimini arttırır? (Nisan-2005)

A) Kalsiyum B) Çinko
C) Mangan D) Demir
E) Kobalt

Doğru cevap: D

Soruda, vitamin C'nin gastrointestinal sistemden demir emilimini artırdığının bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **C vitamini;**
  - ✓ Diyetle alınan **ferri** (+3) formundaki **demiri, ferro** (+2) haline **indirgeyerek** gastrointestinal sistemden **emilimini artırmaktadır.**
  - ✓ Bunun nedeni **bağırsak** hücresinin fırçamsı kenarında **divalan metal transporter- 1 (DMT-1)** adı verilen ve **ferro** (+2) haldeki **demiri** enterositlerin içine alan bir taşıyıcı olmasından kaynaklanır.

"Esansiyel mikromineraller (Iz elementler ve önemi)" başlıklı tabloya bakınız.

8. Aşağıdaki bulgulardan hangisi C vitamini eksikliğinde görülmez? (Nisan-1989, Eylül-1993)

A) Peteşi
B) Fontanelin erken kapanması
C) Psödoparalizi
D) Kostakondral eklemlerde şişlik
E) Mukozada kanama

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, vitamin C eksikliğinde görülen klinik bulguların bilinmesidir.

- **Skorbüt;**
  - ✓ **Askorbik asit** eksikliğinde görülür.
  - ✓ Bu hastalıkta özellikle **hidroksiprolinden fakir** yetersiz bir **kollajen** nedeniyle, **perio st altına kanama** (ve bunun sonucu olarak, özellikle hareketle şiddetli ağrı: **psödoparalizi**), deri ve mukozalara kanama, peteşi, **diş eti kanaması**, dişlerde gevşeme ve dişlerin kaybı, kemikleşmenin durması, **yara iyileşmesinde gecikme** görülür.
  - ✓ **Kostakondral kıkırdak bileşiminde dikensi çıkıntılar** tipik fizik muayene bulgusudur.

9. Aşağıdaki hormonlardan hangisinin sentezinde C vitamini koenzim olarak fonksiyon görür? (Eylül-2012)

A) Dopamin B) Noradrenalin
C) Tiroksin D) 3,5,3'-Triiyodotironin
E) Serotonin

Doğru cevap: B

Katekolaminlerin sentezinde koenzim olarak C vitamini gerektiren basamağın bilinip bilinmediğini ölçen bir sorudur. Katekolamin sentez basamakları ve kullanılan enzimler ile ilgili çok sık olarak soru gelmektedir.

- **Noradrenalin;**
  - ✓ Dopaminden, **dopamin beta-hidroksilaz** enzimi ile sentezlenir.
  - ✓ Bu reaksiyonda koenzim olarak **C vitamini**, **bakır** ve **fumarat** kullanılır (Şekil).
- **Dopamin;**
  - ✓ Dopa molekülünden **dopa dekarboksilaz** enzimi ile sentezlenir.
  - ✓ Bu reaksiyonda koenzim olarak **piridoksal fosfat** kullanılır.
- **3,5,3'-Tri iyodotironin ve tiroksin;**
  - ✓ Tiroit bezinde tiroit hormonlarının sentezi için **foliküler hücreler** içinde **iyot konsantre** edilir ve **tirozine bağlanarak** tiroglobülin içinde **mono-** ve **di-iyodotirozin** oluşur.
  - ✓ Sonra bu moleküller birleşerek **3,5,3'-tri iyodotironin** ve **tiroksini** oluştururlar.
- **Serotonin;**
  - ✓ Triptofandan, **triptofan hidroksilaz** enzimi ile sentezlenir.
  - ✓ Koenzim olarak **tetrahidrobiyopterin** kullanılır.

"Katekolamin sentezi" başlıklı şekile bakınız.

Askorbik Asit İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Hem antioksidan hem de pro-oksidan etkili olan vitamin hangisidir... Askorbik asit
2. Karnitin sentezinde görev alan vitamin hangisidir... Vitamin C
3. Hangi vitamin bir şeker asididir... Vitamin C

A VİTAMİNİ

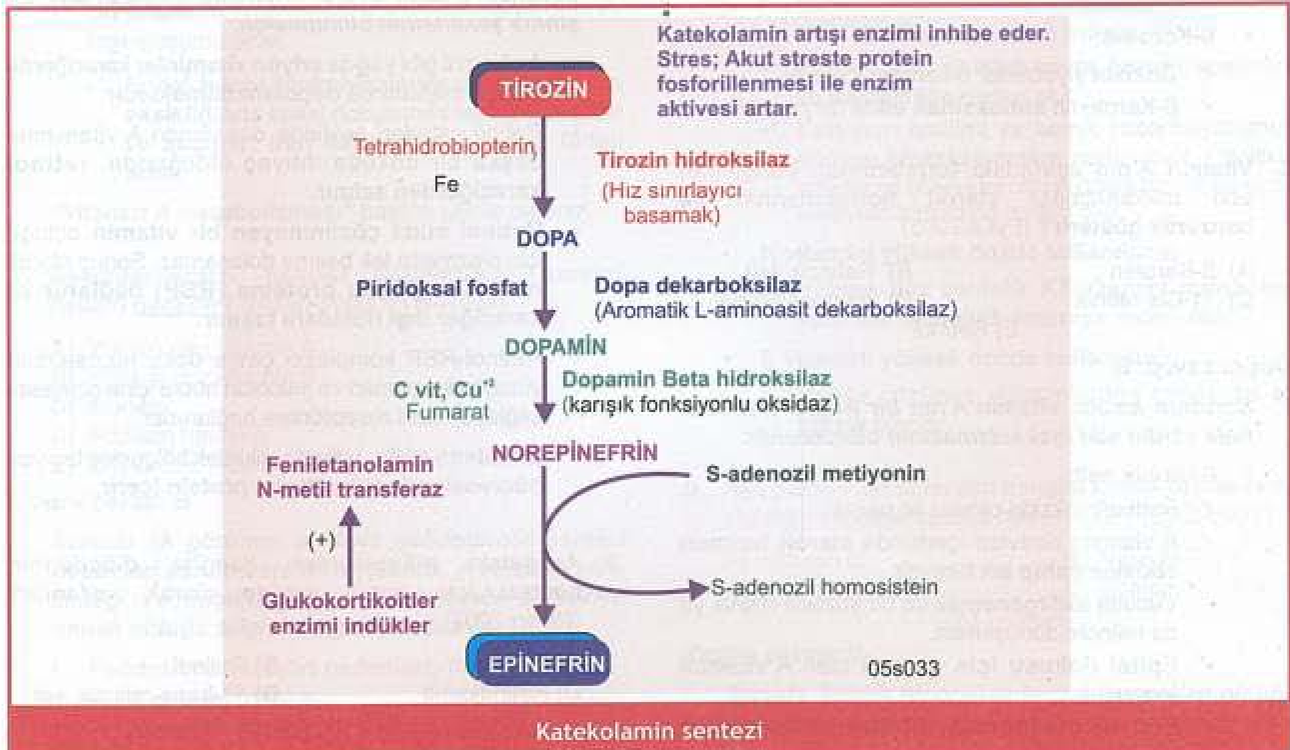
1. Safra obstrüksiyonu olanlarda aşağıdaki vitaminlerden hangisi eksikliği beklenmez? (Nisan-1991)

A) A vitamini
B) B12 vitamini
C) D vitamini
D) E vitamini
E) K vitamini

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, yağda çözünen vitaminlerin bilinmesidir.

- Safra tuzları, yağların ve yağda eriyen vitaminlerin emilmesinde kritik önemi vardır. Dolayısı ile safra yolları obstrüksiyonunda **yağda eriyen A, D, E, K vitaminlerinin eksikliği** görülebilir.
- Vitamin B12, suda çözünen bir vitamin olup, safra obstrüksiyonu olanlarda emilimi azalmaz. Vitamin B12, pernisiyöz anemi gibi intrensek faktör eksikliğinde emilimi azalan bir vitamindir.



Katekolamin sentezi

2. Aşağıdaki vitaminlerden hangisinin hem birden fazla biyolojik aktif formu vardır, hem de bu formlardan her biri kendine ait biyolojik etkiye sahiptir? (Eylül-2005)

A) Vitamin A B) Vitamin K
C) Vitamin C D) Biyotin
E) Tiyamin

Doğru cevap: A

Vitaminlerin aktif formları ve etkin olduğu reaksiyonlar her zaman için sorulma potansiyeline sahiptir. Bu soruda da, çeşitli vitaminlerin aktif formlarının bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Retinol;**
  - ✓ A vitaminin **primer alkol türevidir**.
  - ✓ Hayvan dokularında retinol, uzun zincirli yağ asitleriyle oluşturduğu retinil esteri olarak bulunur.
  - ✓ **Gıdalarla alınan** başlıca A vitamini formudur.
- **Retinal;**
  - ✓ Retinolün oksidasyonundan türeyen bir **aldehittir.**
  - ✓ Retinal ve retinol kolaylıkla birbirlerine çevrilebilir.
  - ✓ A vitaminin **görme** ile ilgili fonksiyonlarında yer alan aldehit formudur.
- **Retinoik asit;**
  - ✓ Retinalin oksidasyonuyla oluşan **asit türevidir**.
  - ✓ Retinoik asit vücutta **indirgenemez** ve bu yüzden retinal ya da retinole **dönüşemez.**
  - ✓ **Steroit hormonlara benzer** şekilde etki eden ve **epitel dokusu için gerekli** olan A vitamini formudur.
- **β-Karoten;**
  - ✓ **Bitkisel** yiyecekler β-karoten içerirler.
  - ✓ β-Karotenin **antioksidan** etkisi ön plandadır.

3. Vitamin A'nın aşağıdaki formlarından hangisinin etki mekanizması steroit hormonlarınki ile benzerlik gösterir? (Eylül-2003)

A) β-Karoten B) Retinoik asit
C) 11-Cis-retinal D) All-trans-retinal
E) Retinol

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, vitamin A'nın bir formu olan retinoik asidin etki mekanizmasının bilinmesidir.

- **Retinoik asit;**
  - ✓ Retinalin okside olması ile oluşur.
  - ✓ A vitamini türevleri içerisinde **steroit hormon etkisine sahip** tek türevdir.
  - ✓ Vücutta **indirgenemez** ve bu yüzden retinal ya da retinole dönüşemez.
  - ✓ **Epitel dokusu için gerekli** olan A vitamini formudur.
  - ✓ Etki açısından **steroit hormonlar ve D vitaminine benzer.**
  - ✓ Aktifleşmiş retinoik asit-reseptör kompleksi, retinoide özgü RNA sentezini uyarmak üzere çekirdek kromatiniyle etkileşir.
  - ✓ Örneğin; epitel dokuda keratin gen ifadesini kontrol ederler.
  - ✓ Özgül retinoik asit-reseptör proteinleri, steroit hormonlar, tiroit hormonları ve 1,25-dihidroksikolekalsiferol transkripsiyon düzenleyicileri ailesinin bir bölümünü oluştururlar.
- **β-Karoten;**
  - ✓ Bitkisel gıdalarda bulunur.
  - ✓ Antioksidan etkisi ön plandadır.
- **Retinal;**
  - ✓ Retinolün oksidasyonundan türeyen bir aldehit formudur.
  - ✓ A vitamininin görme ile ilgili fonksiyonlarında rol alır.
  - ✓ 11-Cis retinal görme pigmenti olan rodopsinin bileşenidir.
- **Retinol;**
  - ✓ A vitamininin primer alkol türevidir.
  - ✓ Hayvan dokularında, uzun zincirli yağ asitleriyle oluşturduğu retinil esteri şeklinde bulunur.

4. Plazmada taşınabilmesi için proteine ihtiyacı olan vitamin aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1995)

A) Vitamin C B) Vitamin A
C) Folik asit D) Lipoik asit
E) Biyotin

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, çeşitli vitaminlerin plazmada taşınma şekillerinin bilinmesidir.

- A vitamini gibi **yağda eriyen vitaminler** karaciğerde önemli miktarlarda **depolanabilmektedir.**
- Retinil esterleri şeklinde depolanan A vitaminine başka bir dokuda ihtiyaç olduğunda, **retinol karaciğerden salınır.**
- **Retinol suda çözünmeyen bir vitamin** olduğu için plazmada tek başına dolaşamaz. Sonuç olarak **retinol-bağlayıcı proteine (RBP) bağlanır** ve **karaciğer dışı dokulara taşınır.**
- Retinol-RBP kompleksi çevre doku hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve retinolün hücre içine girmesini sağlayan özel reseptörlere bağlanırlar.
- **Dokuların çoğu**, retinolü çekirdek bölgesine taşıyan **hücresel retinol-bağlayıcı protein içerir.**

5. Aşağıdaki retinoitlerden hangisi, diğerlerinin sentezi için öncül madde olarak kullanılır? (Nisan-2007)

A) β-karoten B) Retinol
C) Retinaldehit D) All-trans-retinoik asit
E) 9-cis-retinoik asit

Doğru cevap: A

Soruda, A vitamininin metabolizması ile ilgili temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- Diyetle alınan **bitkisel kaynaklı** vitamin A formu olan **β-karoten** ve diğer provitamin A karotenoitler bağırsaklardan emildikten sonra **bağırsak mukozasında karoten dioksijenaz** etkisi ile **önce retinal** daha **sonra retinole** döner.
- Retinol ve retinal birbirine dönebilen, ancak beta-karotene dönemeyen formlardır.
- Retinoik asit türevleri ise retinalin irreversibl bir şekilde okside olmasıyla meydana gelir ve hiçbir şekilde diğer A vitamini türevlerine dönüşemezler.

6. Eksikliğinde epitelde metaplaziye neden olan vitamin aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1990)

A) C vitamini
B) E vitamini
C) A vitamini
D) B vitamini
E) K vitamini

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, A vitamini eksikliğinde görülen bulguların bilinmesidir.

- **A vitamini;**
  - **Mukopolisakkaritlerin normal gelişmesi** için gereklidir. **Eksikliğinde;**
- **Kemik büyümesi yavaşlar**.
- **İmmün cevap azalır.**
- Solunum sisteminde **mukoz membranın keratinizasyonuna** bağlı olarak bakterilerin solunum yolu epitel hücrelerine bağlanması artar, böylece **solunum yollarında enfeksiyona eğilim** artar.
- Üriner sistemde keratinizasyona bağlı olarak **böbrek taşı** oluşumu artar.
  - **Epitel hücre fonksiyonlarını** düzenlediği için **eksikliğinde** epitel dokusunda **metaplazi artar** ve **akciğer, deri kanseri** gibi kanser türleri **artar.**

"Vitamin A metabolizması" başlıklı şekile bakınız.

7. Aşağıdakilerden hangisi psödotümör serebri nedeni değildir? (Nisan-1988, Eylül-1994)

A) Yüksek doz vitamin A
B) Yüksek doz vitamin B
C) Menarş
D) Addison hastalığı
E) Düşük doz vitamin A

Doğru cevap: B

Soruda ilk görünen şekliyle psödotümör serebri nedenleri sorulmakta iken, aslında A vitamini yüksekliği ve düşüklüğünün psödotümör serebriye neden olduğu bilgisi sorgulanmaktadır.

- **Psödotümör serebri nedenleri;**
  - ✓ A vitamini fazlalığı
  - ✓ A vitamini eksikliği
  - ✓ Tetrasiklin (infantlarda)
  - ✓ Steroit tedavisi
  - ✓ Nalidiksik asit
  - ✓ Oral kontraseptifler
  - ✓ Demir eksikliği anemisi
  - ✓ Galaktozemi
  - ✓ Orta kulak hastalığı
  - ✓ Addison hastalığı
  - ✓ Hamilelik
  - ✓ Menarş
  - ✓ Hipoparatiroidizm
- **B vitaminleri** ile psödotümör serebri arasında bir ilişki yoktur.

8. Aşağıdakilerden hangisinin yüksek doz alınmasıyla metafizde erken kapanma, körlük, psödotümör serebri ve konjunktivada kanama oluşur? (Nisan-1989)

A) D hipervitaminozu
B) A hipervitaminozu
C) K hipervitaminozu
D) B hipervitaminozu
E) E hipervitaminozu

Doğru cevap: B

Soruda, A vitamini yüksekliğinin psödotümör serebriye neden olduğunun bilinmesi istenmektedir.

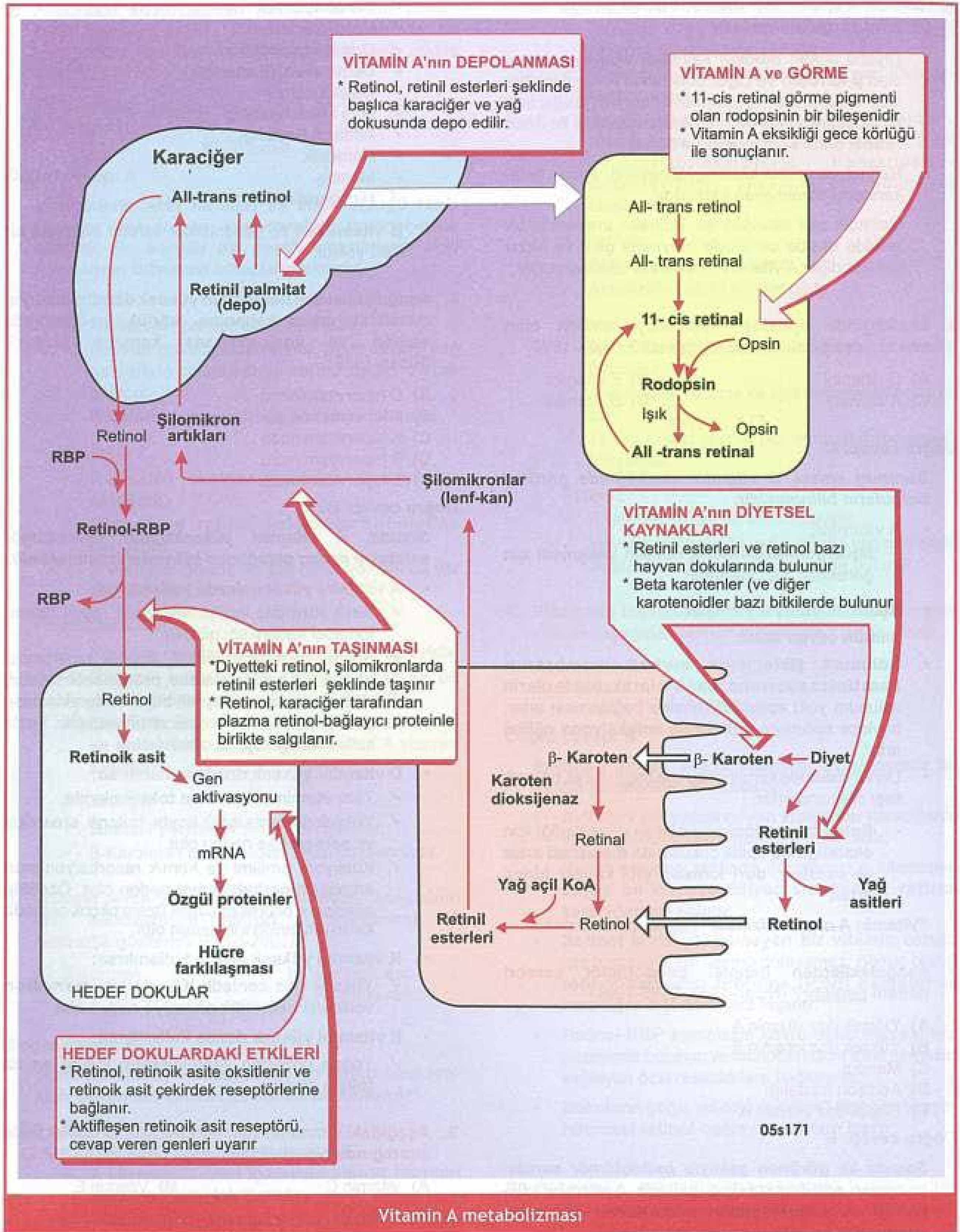
- **A vitamini yüksek dozda kullanılırsa;**
  - ✓ **Akut formda;** letarji, başağrısı, papil ödem, fontanel kabarıklığı görülür.
  - ✓ **Kronik formda;** kuru cilt, alopesi, hiperostoz, anoreksia, hepatotoksisite, psödotümör serebri, eklemlerde ağrı ve şişme, büyüme duraklaması, göz içine kanama ve optik atrofi yapabilir. Fazla kullanımı teratojenik olabilir.
- **D vitamini yüksek dozda kullanılırsa;**
  - ✓ Tüm vitaminler içinde **en toksik** olandır.
  - ✓ Yüksek dozlarda **iştah kaybı, bulantı, susuzluk** ve **sersemliğe** neden olur.
  - ✓ Kalsiyum emilimi ve kemik rezorbsiyonunun artması **hiperkalsemiye** neden olur. Özellikle arterler ve böbrekler olmak üzere birçok organda kalsiyum birikimine neden olur.
- **K vitamini yüksek dozda kullanılırsa;**
  - ✓ Yüksek doz sentetik **K3** vitamini **menadion** verilmesi **hemolitik anemiye** neden olur.
- **E vitamini yüksek dozda kullanılırsa;**
  - ✓ Yağda çözünen vitaminlerden içinde **en az toksik** olandır.

9. Aşağıdaki vitaminlerden hangisi kronik olarak fazla alındığında hiperostoza neden olur? (Eylül-1995)

A) Vitamin C
B) Vitamin E
C) Vitamin D
D) Vitamin A
E) Tiyamin

Doğru cevap: D

Soruda, kronik hipervitaminoz A'nın neden olduğu önemli bir bulgu sorgulanmaktadır.



Vitamin A metabolizması

- **Kronik hipervitaminoz A'nın başlıca belirtileri;**
  - ✓ Ciltte kuruluk ve kaşıntı, **hiperostoz**, anoreksi, eklemlerde şişme, **epifizyal plakların erken kapanması**, göz içi kanama, **optik atrofi**, **karaciğerde büyüme** ve **sirotik gelişme**, sinir sisteminde beyin tümörü belirtilerini taklit edebilen **kafa içi basıncında artış** şeklinde görülür.

8. sorunun açıklamasına bakınız...

10. Görme işlevinde aşağıdaki moleküllerden hangisi rol almaz? (Nisan-2016 Orijinal)

A) Transdusin
B) All-trans-retinal
C) cGMP
D) 11-Cis-retinal
E) Gustdusin

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Tat almada işlev gören molekül aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-2016 BENZERİ)
>
> A) Transdusin
> B) All-trans-retinal
> C) cGMP
> D) 11-Cis-retinal
> E) Gustdusin
>
> *Doğru cevap: E*

Soruda, tat almada etkili olan gustdusinin bilinmesi istenmekte iken, diğer seçeneklere dikkat edildiğinde görmenin fizyolojisinde rolü olan etkenler olduğu görülmektedir.

- **A vitamini**, çomak ve koni hücrelerindeki görme pigmentlerinin bir bileşenidir. **Retinadaki** çomak hücrelerinin **görme pigmenti** olan **rodopsin, opsin proteinine** özel olarak bağlanmış olan **11-cis retinal**den oluşur.
- **Rodopsin ışığa maruz kaldığında**, görme pigmentinin renksizleşmesiyle sonuçlanan **bir dizi fotokimyasal izomerizasyon**lar olur. Bu sırada 11-cis retinal, **all-trans retinal** ve **opsine dönüşür.** Bu işlem bir sinir uyarısına sebep olur ve uyarı optik sinirle beyine taşınır. Rodopsinin rejenere olması, all-trans retinalin tekrar 11-cis retinale izomerizasyonunu gerektirir. Benzer reaksiyonlar, koni hücrelerinde renkli görmeden sorumludur. Böylelikle **görmeyi sağlayan** en önemli olay 11-cis retinalin all-trans retinale dönüşümü olarak özetlenebilir.
- Tabii ki görme olayı bu kadar basit bir süreç değildir. Bir dizi kimyasal reaksiyon ve nöral ileti görmede önem kazanmaktadır. Örnek; G proteinleri özellikle, **G-inhibitör alfa**$_t$ (t=transducin) proteininin görme işlevinde rolü olduğu bilinmektedir.
- **G-inhibitör alfa**$_t$ proteinler gözdeki fotoreseptör hücreleri içinde bulunur. Bu proteinler optik sinirin depolarizasyonuna neden olan, sodyum kanallarının açıklığının devamının sağlanmasında rolü olan cGMP'yi parçalayan fosfodiesteraz enzimini aktive eder. Bu etki sonucu cGMP'nin azalması optik sinirde bir hiperpolarizasyona yol açar.
- Işık, rodopsinin 11-cis retinal parçasını uyararak **metarodopsin-II** oluşumuna yol açar.
- **Metarodopsin-II**, basilin disk ve hücre membranında inaktif bir protein olan transdusini (G protein) aktif hala döndürmek için enzim gibi işlev görür.
- Uyarılmış transducin, çok sayıda fosfodiesteraz molekülünü uyarır.
- Siklik GMP (siklik guanozin monofosfat molekülü), basilin dış zarının sodyum kanal proteinine bağlanarak kanalın açık durumda kalmasını sağlayan bir moleküldür. Işık fosfodiesteraz cGMP'yi parçalar. Böylece cGMP düzeylerinde azalma sodyum kanallarını kapanmasına neden olur. Sodyum iyonlarının akışındaki bu azalma, basilleri uyaran nedendir.
- Yaklaşık 1 saniye içinde, basilde bulunan başka bir enzim olan rodopsin kinaz, rodopsini inaktive eder ve sodyum kanalları normal durumuna geri döner.
- **Tat duyusu** dilin yüzeyinde bulunan tat tomurcuklarında kümelenmiş olan tat alma nöronlarının aktifliğinin bir sonucudur. Bu duyusal nöronlarda **G proteini bağlı reseptörler gustdusin** adı verilen heterotrimerik G proteini ile eşleşmiştir.

"A Vitamini – Görme İlişkisi" başlıklı şekile bakınız.

> **A Vitamini İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler**
>
> 1. A vitamini eksikliğinin en erken belirtisi hangisidir... Gece körlüğü
> 2. Rodopsin yapısında opsinle birleşmiş halde bulunan A vitamini formu hangisidir... Cis-retinal
> 3. Görmeyi başlatan reaksiyon hangisidir... 11- Cis retinalin trans- retinale dönüşümü
> 4. Hangi vitaminin reseptörü nükleustadır... Retinoik asit

D VİTAMİNİ

1. Diyetle inaktif formda alınan, ancak vücutta önce karaciğerde, daha sonra da böbrekte aktif hale getirildikten sonra hedef dokuda etkisini gösteren vitamin aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1987)

A) E vitamini
B) A vitamini
C) D vitamini
D) K vitamini
E) Riboflavin

Doğru cevap: C

Soruda, vitamin D'nin metabolizmasına dair temel bilgiler sorgulanmaktadır.

Vitaminler

RODOPSİN (11-cis retinal + opsin)

Karanlık

Işık

SİS-RETİNAL- OPSİN —IŞIK→ TRANSRETİNAL + OPSİN

Retinal izomeraz

NAD^+ NADH

Sis- Retinol ← Karaciğer'de İzomerleşme — Trans Retinol

05s217

A Vitamini - Görme İlişkisi

- **D vitamini;**
  - ✓ Bir steroit hormon olarak kabul edilir.
  - ✓ **Diyetle kolekalsiferol** şeklinde alınabildiği gibi, **ciltte 7- dehidrokolesterolden** UV ışınların etkisiyle de oluşabilir.
  - ✓ Karaciğere gelen kolekalsiferol, **25- hidroksilaz** enzimi tarafından **25- hidroksikolekalsiferole**, sonra da böbrekte

1- alfa hidroksilaz enzimi tarafından en aktif şekli olan **1, 25 $(OH)_2$ kolekalsiferole** dönüşür.

"D vitamini metabolizması" başlıklı şekile bakınız.

2. 7-Dehidrokolesterol sırasıyla aşağıdakilerden hangilerinde aktifleştirilir? (Eylül-1993)

A) Deri, akciğer, böbrek
B) Deri, böbrek, karaciğer
C) Deri, karaciğer, böbrek
D) Karaciğer, deri, böbrek
E) Deri, böbrek, ince bağırsak

Doğru cevap: C

Soruda, vitamin D'nin dokularda aktivasyonu ile ilgili olarak temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- 7- Dehidrokolesterol **ciltte** UV ışınların etkisiyle kolekalsiferole dönüşür. Kan yolu ile **karaciğere** gelen kolekalsiferol, 25- hidroksilaz enzimi tarafından 25- hidroksikolekalsiferole dönüşür. Son olarak da **böbrekte** 1- alfa hidroksilaz enzimi tarafından en aktif şekli olan 1, 25 $(OH)_2$ kolekalsiferole dönüşür.

"D vitamini metabolizması" başlıklı şekile bakınız.

3. 7-Dehidrokolesterolün kolekalsiferole çevrildiği yer aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1997)

A) Böbrek
B) Deri
C) Kornea
D) Karaciğer
E) Akciğer

Doğru cevap: B

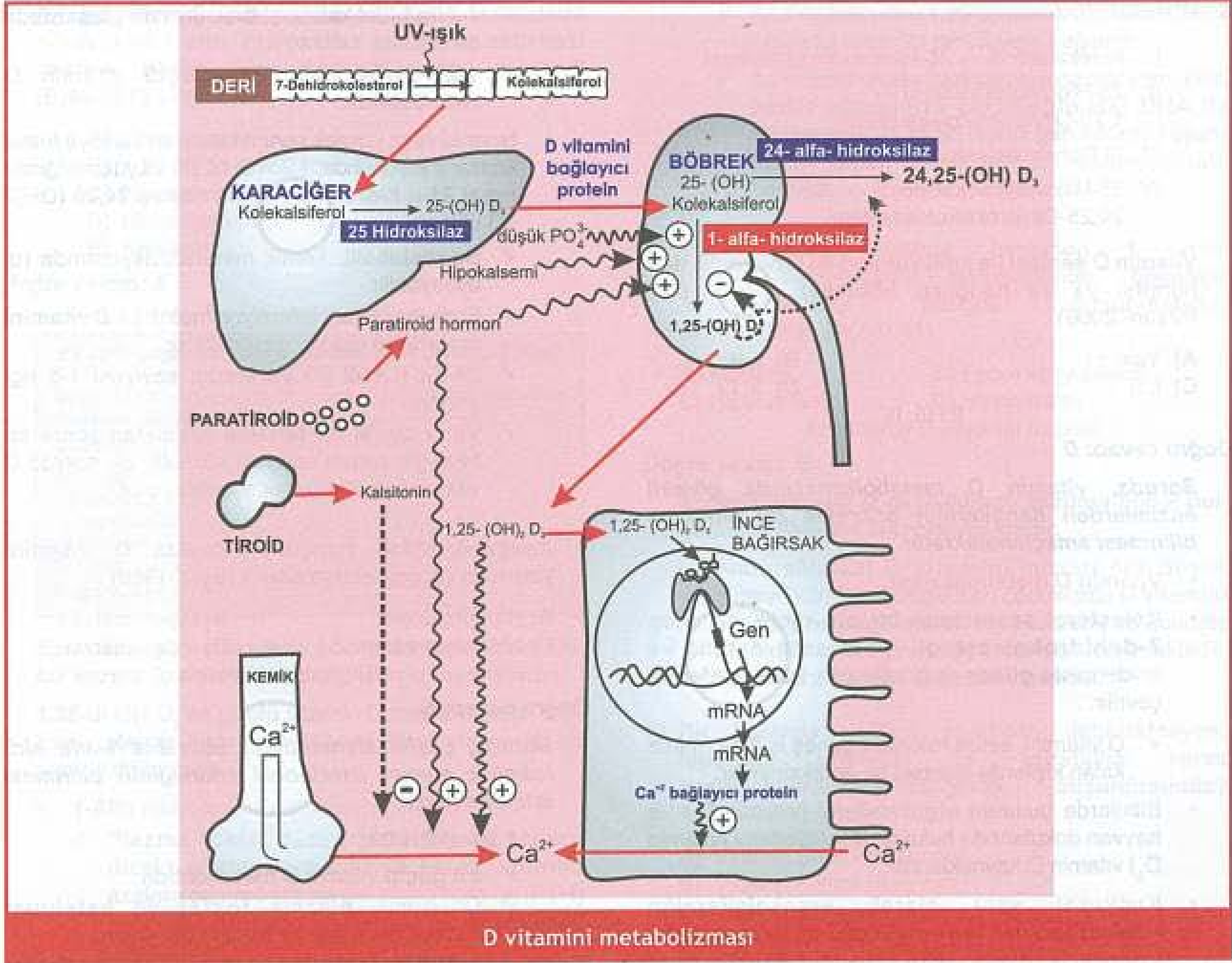
Soruda, kolesterol sentezinde açığa çıkan bir ara üründen deride de vitamin D sentezlendiğinin bilinmesi istenmektedir.

- **D vitamini;**
  - ✓ Bir steroit hormon olarak kabul edilir.
  - ✓ **Diyetle kolekalsiferol** şeklinde alınabildiği gibi, **ciltte 7- dehidrokolesterolden** UV ışınların etkisiyle de oluşabilir.
  - ✓ Karaciğere gelen kolekalsiferol, **25- hidroksilaz** enzimi tarafından **25- hidroksikolekalsiferole**, sonra da böbrekte **1- alfa hidroksilaz** enzimi tarafından en aktif şekli olan **1, 25 $(OH)_2$ kolekalsiferole** dönüşür.

4. Deride D vitamini sentezinin öncül maddesi aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos-2017 Orijinal)

A) 24,25-Dihidroksikolekalsiferol
B) 25-Hidroksikolekalsiferol
C) 7-Dehidrokolesterol
D) 1,25-Dihidroksikolekalsiferol
E) Ergokalsiferol

Doğru cevap: C



D vitamini metabolizması

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Deride sentezi başlayan D vitamininin, öncü formu aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-2012, Ağustos-2017 BENZERİ)
>
> A) 25-Hidroksikolekalsiferol
> B) 24-Hidroksikalsidiol
> C) Kalsitetrol
> D) 7-Dehidrokolesterol
> E) Kalsitriol
>
> ***Doğru cevap: D***

Soruda, kolesterol sentezinde açığa çıkan hangi ara ürünün deride vitamin D sentezinde kullanıldığının bilinmesi istenmektedir.

- Kolesterol sentezinde bir metabolit olan **7-dehidrokolesterol,** insanlarda **D vitamin öncüsü** olup, dermis ve epider- miste **güneş ışığı etkisi** ile **kolekalsiferole çevrilir.**
- D vitamini, sınırlı miktarda güneş ışığına maruz kalan kişilerde diyetsel bir gereksinimdir.
- Diğer kaynaklardan gelen kolekalsiferol ile birlikte karaciğerde **25-hidroksilaz enzimi** yardımıyla **25-hidroksikolekalsiferol**'e dönüşür.
- Daha sonra **D vit- bağlayıcı proteine** bağlanarak kan yolu ile **böbreğe** gider.
- 25-Hidroksikolekalsiferol, **böbrek kortikal hücre mitokondrisinde** bulunan ve **düzenleyici enzim** olan, **1-α hidroksilaz** tarafından 1. pozisyonda tekrar hidroksillenir ve **1,25 dihidroksikolekalsiferol (1,25-diOH D_3) oluşur**

"D vitamini metabolizması" başlıklı şekile bakınız.

5. 25-hidroksi kolekalsiferol hangi organda 1-alfa hidroksilaz enzimi ile 1. pozisyonda hidroksillenir? (Nisan-1996, Nisan-2004)

A) Karaciğer
B) Böbrek
C) Kemik
D) Akciğer
E) Deri

Doğru cevap: B

Soruda, vitamin D metabolizmasında rol oynayan enzimlerin hangi dokuda etkili oldukları bilgisi sorgulanmaktadır.

- **1-alfa hidroksilaz** böbrek **mitokondrisinde** bulunur ve D vitamini sentezinde **düzenleyici enzimdir.** Bu enzim 25- hidroksikolekalsiferolü **böbrekte** 1, 25 $(OH)_2$ kolekalsiferole dönüşür.

Vitaminler

6.

I. Kolekalsiferol → 25-Hidroksikolekalsiferol
II. 25-Hidrokolekalsiferol → 1,25-Dihidroksikolekalsiferol
III. 7- Dehidrokolesterol → Kolekalsiferol
IV. 25-Hidroksikolekalsiferol → 24,25-Dihidroksikolekalsiferol

Vitamin D sentezi ile ilgili yukarıdaki tepkimelerden hangisi ya da hangileri böbrekte gerçekleşir? (Nisan- 2006)

A) Yalnız I
B) I, II
C) I, II
D) II, IV
E) III, IV

Doğru cevap: D

Soruda, vitamin D metabolizmasında görevli enzimlerden hangilerinin böbrekte rol aldığının bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Vitamin D metabolizması:**
- Kolesterol sentezinde bir ara metabolit olan **7-dehidrokolesterol**, insanlarda dermis ve epidermiste **güneş ışığı** etkisi ile **kolekalsiferole** çevrilir.
  - ✓ D vitamini, sınırlı miktarda güneş ışığına maruz kalan kişilerde diyetsel bir gereksinimdir.
- Bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D_2) ve hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D_3) vitamin D kaynaklarıdır.
- Kimyasal yapı olarak ergokalsiferolün kolekalsiferolden farkı, ek bir çift bağ ve metil grubu içermesidir. Bunlar safra tuzlarının etkisiyle diğer yağda eriyen vitaminlerle birlikte ince bağırsaktan absorbe edilirler.
- Absorbsiyondan sonra Vit D, **şilomikronlarla** duktus torasikusdan genel kan dolaşımına katılarak **karaciğere gelir**.
  - ✓ Orada deriden gelen Vit D3 ile birlikte 25 (OH) Vit D3'e dönüşür.
  - ✓ Vit D3 nin 25. karbon atomunu hidroksile eden **25-hidroksilaz** enzimi, oksijen, NADPH ve magnezyum gerektiren **hepatik mikrozomal bir enzimdir.**
  - ✓ 25 (OH) Vit D3 insanda dolaşımda bulunan başlıca Vit D3 metabolitidir.
  - ✓ Yüksek dozda D vitamini alımı, 25 (OH) Vit D3 'ün plazma düzeyini yükselterek normalin çok üzerine çıkarır.
- 25-OH Vit D3, **Vit D-bağlayıcı proteine** bağlanarak kan yolu ile **böbreğe** gider.
  - ✓ 25-OH D3 böbrek kortikal hücre mitokondrisinde bulunan ve düzenleyici bir enzim olan 25-hidroksikolekalsiferol **1-α hidroksilaz** tarafından 1. pozisyonda tekrar hidroksillenir ve **1,25-dihidroksikolekalsiferol** (1,25-diOH D3) oluşur.
  - ✓ Her iki hidroksilaz enzimi **sitokrom P450**, **moleküler oksijen** ve **NADPH** kullanır.
  - ✓ **1-Alfa hidroksilaz** böbrek dışında **plasentada** da bulunur.
  - ✓ **1,25-Di-OH D3 en güçlü** vitamin D **metabolitidir.**
- Normal veya yüksek serum kalsiyum ve/veya fosfat konsantrasyonunda, 1,25 (OH)2 D3 Vit yüksekliğinde **renal 24-α hidroksilaz** aktive olur ve **24,25 (OH)2** D3 oluşur.
  - ✓ Bu metabolit, kemik mineralizasyonunda rol oynayabilir.
  - ✓ Fonksiyonu tam bilinmiyor. **İnaktif** bir **D vitamini metaboliti** olduğu düşünülüyor.
  - ✓ 24-25 (OH)2 D3 vit serum seviyesi 1-5 ng/mL'dir.
  - ✓ Vit D büyük miktarlarda alındıktan sonra bu bileşiğin serum seviyesi yükselir. Bu şekilde D vitaminin fazlası uzaklaştırılmış olur.

7. **Aşağıdakilerden hangisi böbrekte D vitamini yapımını <u>en çok</u> aktive eder?** (Eylül-1989)

A) Hiperfosfatemi
B) Hipofosfatemi
C) Hipomagnezemi
D) Hiperkalsemi
E) Hipermagnezemi

Doğru cevap: B

Soruda, çeşitli elementlerin böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi üzerindeki etkinliğinin bilinmesi istenmektedir.

- **1,25-di-OH D3;**
  - ✓ **En güçlü** vitamin D **metabolitidir.**
  - ✓ Oluşumu, plazma **fosfat** ve **kalsiyum** düzeylerince sıkı bir şekilde düzenlenir.
  - ✓ **1-Alfa hidroksilaz aktivitesi** plazma **fosfat** düzeyindeki **düşme** sonucu **direkt** olarak veya plazma **kalsiyumunda azalma** durumunda ise paratiroid hormon (PTH) salınımının uyarılması aracılığı **ile indirekt** olarak **artar.**

"D vitamini metabolizması" başlıklı şekile bakınız.

8. **25-OH kolekalsiferolü 1, 25 $(OH)_2$ kolekalsiferole çeviren 1-alfa hidroksilaz enziminin aktivitesi hangi durumda artar?** (Eylül-1997)

A) Kalsiyum ve fosfat normal ise
B) Parathormon düşük, kalsiyum yüksek ise
C) Kalsiyum ve fosfat yüksek ise
D) Parathormon yüksek, kalsiyum düşük ise
E) Parathormon düşük, kalsiyum ve fosfat normal ise

Doğru cevap: D

Soruda, çeşitli etkenlerin böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi üzerindeki etkinliği sorgulanmaktadır.

- **1-Alfa hidroksilaz enzimi, böbrekte bulunur.**
  - ✓ **Fosfat** düzeyinin **düşmesi doğrudan**
  - ✓ **Kalsiyumun düşmesi PTH** salınımını **arttırarak** dolaylı olarak 1-alfa hidroksilaz aktivitesini arttırır.
  - ✓ Enzimin ürünü olan **1, 25 $(OH)_2$ kolekalsiferol** ise **inhibitör** etkiye sahiptir.

9. Aşağıdakilerden hangisinin kalsitriol sentezinde görev alan 1 alfa- hidroksilaz enziminin aktivitesi üzerine direkt veya indirekt etkisi yoktur? (Eylül-2013 Orijinal)

A) Parathormon
B) 1,25-Dihidroksivitamin D
C) Hipokalsemi
D) Hipofosfatemi
E) Kalsitonin

Doğru cevap: E

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Böbrekte vitamin D metabolizmasında rol alan 1-alfa hidroksilaz enziminin aktivitesinin kontrolünde, aşağıdakilerden hangisi görev almaz?** (Eylül-2005, Eylül-2013 BENZERİ)
>
> A) Kalsitriol
> B) Sodyum
> C) Parathormon
> D) Kalsiyum
> E) Fosfat
>
> *Doğru cevap: B*

Soruda, çeşitli etkenlerin böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi üzerindeki etkinliği sorgulanmaktadır.

1,25-di-OH D_3 en güçlü vitamin D **metabolitidir**. Oluşumu, plazma fosfat ve kalsiyum düzeylerince sıkı bir şekilde düzenlenir.

- **1-Alfa Hidroksilaz aktivitesi;**
  - ✓ **Plazma fosfat** düzeyindeki **düşme** sonucu **direkt** olarak veya plazma **kalsiyumunda azalma** durumunda ise paratiroid hormon (PTH) salınımının uyarılması aracılığı **ile indirekt** olarak artar.
  - ✓ Reaksiyon ürünü olan **1,25-diOH D_3 (kalsitriol) fazlalığında azalır.**
- **Sodyumun,** D vitamin üzerinde düzenleyici **bir rolü yoktur**. Vücudun, sodyum- potasyum dengesi, aldosteron ile düzenlenir.
- **Kalsitoninin** de 1-α hidroksilaz aktivitesi üzerinde etkisi yoktur. Kalsitonin salıverilmesini **arttıran** en önemli faktörler; **kan kalsiyum düzeyinin yükselmesi, gastrin, adrenalin** ve **glukagondur**. Kalsitonin, parathormonun antagonistidir. **İdrarla kalsiyum** ve **fosfor atılımını hızlandırır, hipokalsemiye** neden olur.

"D vitamini metabolizması" başlıklı şekile bakınız.

10. Aşağıdaki vitaminlerden hangisi, sentezi, kanda taşınımı, hücredeki etki mekanizması yönünden steroit hormonlara benzer? (Nisan-2003)

A) Vitamin K
B) Vitamin D
C) Askorbik asit
D) Folik asit
E) Vitamin B12

Doğru cevap: B

Soruda, vitamin D'nin aktif formunun etki mekanizması sorgulanmaktadır.

- D vitaminleri, **hormon benzeri** fonksiyonlara sahip olan bir grup sterollerdir. Yarı ömrü uzundur. Lipofiliktir.
  - ✓ Aktif molekül olan **1,25-dihidroksikolekalsiferol** hücre içi reseptör proteinlere bağlanır.
  - ✓ 1,25-Dihidroksikolekalsiferol-reseptör kompleksi **hedef hücrelerin çekirdeğindeki DNA ile etkileşerek** ya seçici olarak gen ifadesini uyarır ya da özgün olarak gen transkripsiyonunu baskılar.

11. Yalnız anne sütüyle beslenen 6 aylık bebek kasılmalarla getirildiğinde öncelikle aşağıdakilerden hangisi düşünülebilir? (Nisan-1988, Eylül-1991)

A) Menenjit
B) Febril konvülsiyon
C) Hiponatremi
D) Hipoglisemi
E) Vitamin D eksikliği tetanisi

Doğru cevap: E

Soruda, vitamin D eksikliğinde görülen klinik bulguların bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Anne sütünün **D vitamini** miktarı çok düşük düzeydedir. Bu sebeple bazı çocuklarda **D vitamini eksikliğine bağlı olarak hipokalsemi** ve sonuçta **hipokalsemik konvülziyonlar** görülebilmektedir. Böyle durumlarda D vitamini verilmelidir.

12. Bir hastada poliüri, polidipsi, dehidratasyon, hipotoni, anoreksi ve irritabilite varsa aşağıdakilerden hangisini düşünürsünüz? (Nisan-1991)

A) Vitamin D intoksikasyonu
B) Vitamin A intoksikasyonu
C) Vitamin E intoksikasyonu
D) Vitamin K intoksikasyonu
E) Folik asit intoksikasyonu

Doğru cevap: A

Soruda, vitamin D intoksikasyonunda görülen klinik bulguların bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **D vitamini,** tüm vitaminlerin **en toksik** olanıdır. Diğer yağda-çözünen vitaminler gibi D vitamini de vücutta depo edilebilir ve çok yavaş olarak metabolize edilir. **Yüksek dozlar** (haftada veya ayda 100.0000 İÜ) **iştah kaybı, bulantı, susuzluk** ve **sersemliğe** neden olur. Kalsiyum emilimi ve kemik rezorbsiyonunun artması hiperkalsemiye neden olur ve bu durum özellikle arterler ve böbrekler olmak üzere **bir çok organda kalsiyum birikimine** yol açabilir.
- **D vitamini intoksikasyonu** bulguları, konstipasyon, poliüri, polidipsi, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri, dehidratasyon bulguları, kusma ve başağrısı görülür.
- Eğer **yüksek doz alınmaya devam edilirse** renal hasar, nefrokalsinosis, metastatik kalsifikasyon ve osteoporoz meydana gelebilir.

D Vitamini İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. D vitamini sentezinde hız kısıtlayıcı olan, sitokrom p450 1-alfa hidroksilaz hücrenin hangi organelinde... Mitokondri

Vitaminler

K VİTAMİNİ

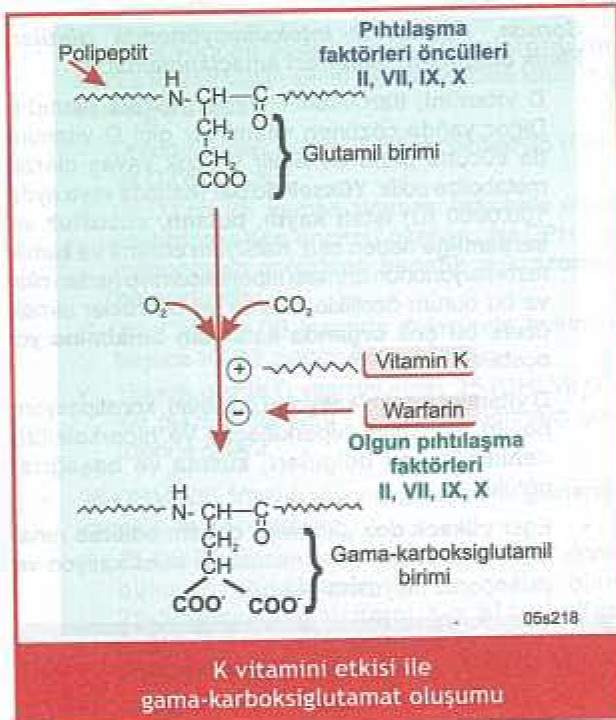
1. Bazı proteinlerde glutamil kalıntılarının posttranslasyonel karboksilasyonunu yapan kofaktör aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1999, Eylül-2004)

A) Biyotin
B) Vitamin K
C) Lipoik asit
D) Dikumarol
E) Tiyamin

Doğru cevap: B

Soruda, K vitaminin pıhtılaşma faktörlerinin karboksilasyonundaki rolü sorgulanmaktadır.

- **K vitamini;**
  - ✓ **Protrombin** ve **pıhtılaşma faktörleri VII, IX ve X'un**, ayrıca **protein C** ve **protein S' in** karaciğerde **aktivasyonu için gereklidir.**
  - ✓ Bu proteinler inaktif öncül moleküller olarak sentez edilirler. Pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu, aşağıdaki şekilde de görüldüğü üzere, glutamik asit birimlerinin vitamin K'ya bağlı bir karboksilasyon reaksiyonu ile gama-karboksiglutamata (γ-Gla) dönüşümü ile gerçekleşir.
  - ✓ Protrombinin **γ-karboksiglutamat** birimleri **negatif yüklü** grupları nedeniyle pozitif yüklü **kalsiyum iyonları için** iyi bir **şelatördür.**
  - ✓ Daha sonra **protrombin-kalsiyum kompleksi, trombositlerin yüzeyinde bulunan** ve **kanın pıhtılaşması için gerekli olan fosfolipitlere bağlanma yeteneği** kazanırlar. Trombositlere tutunma sonucu protrombinden trombin oluşumunu sağlayan proteolitik dönüşüm hızı artar.



K vitamini etkisi ile gama-karboksiglutamat oluşumu

- **γ-Karboksiglutamat**, pıhtılaşma işlemiyle ilgili olmayan diğer proteinlerde de örneğin kemikte **osteokalsinin aktivasyonunda görev alır.**

2. K vitamini eksikliğinde aşağıdakilerden hangisinin eksikliği görülür? (Eylül-1993, Eylül-1994)

A) Fibrinojen
B) Protrombin
C) F XII
D) F V
E) F VIII

Doğru cevap: B

Soruda, K vitaminin pıhtılaşma faktörlerinin karboksilasyonundaki rolü sorgulanmaktadır.

- **K vitamini;**
  - ✓ **Protrombin** ve **pıhtılaşma faktörleri VII, IX ve X**'un, ayrıca **protein C** ve **protein S' in** karaciğerde **aktivasyonu için gereklidir.**
- Yukarıdaki verilen seçenekler incelendiğinde sadece protrombin K vitaminine bağımlı bir şekilde aktive edilmektedir. Dolayısı ile vitamin K eksikliğinde protrombin eksikliği görülür.

3. Kumarinin antikoagülan etkisi aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2000)

A) Glutamat yan zincirlerinin karboksilasyonunu engelleyerek
B) Fosfolipit yapısını bozarak
C) Kalsiyumu bağlayarak
D) Trombini inaktive ederek
E) Plazmini aktive ederek

Doğru cevap: A

Soruda, kumarinin antikoagülan etki mekanizmasının bilinmesi istenmektedir.

- Glutamattan **gama - karboksiglutamat oluşumu**, yabani bir yoncada doğal olarak bulunan bir **antikoagülan olan dikumarol** ve **vitamin K'nın sentetik** bir **analoğu** olan **warfarin inhibisyonuna duyarlıdır.**
- Sonuç olarak antikoagülanlar **γ-karboksiglutamat oluşumunu engelleyerek** etki gösterirler.

4. Kalsiyum bağlayıcı proteinlerin yapı ve fonksiyonu için önemli olan vitamin aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül- 2009)

A) Vitamin B
B) Vitamin K
C) Vitamin E
D) Tiyamin
E) Riboflavin

Doğru cevap: B

Soruda, glutamattan gama-karboksiglutamat oluşumunda K vitamininin rolünün bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Gama-karboksi glutamat;** faktör II, VII, IX, X, protein C ve protein S gibi **K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunda** ve fonksiyonu gereği **Ca^{++} ile bağlanan diğer proteinlerin** (Örnek; kemik proteinlerinden osteokalsinin) yapısında yer alır. Bu karboksillenme reaksiyonunu **vitamin K düzenler.**

Vitaminler

- **Vitamin B12; metilmalonil-KoA'nın süksinil-KoA'ya** dönüşümünde ve **homosisteinin metiyonine** dönüşümünde görev alır.
- **Vitamin E**; antioksidan bir vitamin olup poliansatüre yağ asitlerini peroksidasyondan korur.
- **Tiyamin**; oksidatif dekarboksilasyonda görev alır. Ayrıca aldehit grubu taşıyıcısıdır.
- **Riboflavin**; oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında görev alır.

5. Aşağıdakilerden hangisi yağda çözünen ve koenzim fonksiyonuna sahip bir vitamindir? (Şubat 2018 Orijinal)

A) A vitamini
B) B12 vitamini
C) D vitamini
D) E vitamini
E) K vitamini

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Vitamin A
II. Vitamin B12
III. Vitamin D
IV. Vitamin E
V. Vitamin K

Aşağıdaki seçeneklerden hangisinde koenzim fonksiyonuna sahip vitaminler doğru olarak verilmiştir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) I, II
B) I, III
C) II, IV
D) II, V
E) II, III, IV

Doğru cevap: D

A, D, E ve K vitaminleri yağda çözünen vitaminler olup bunlar içinde koenzim fonksiyonuna sahip olan tek vitamin olan K vitamini bu yönüyle sorgulandı. Çok kolay bir soru olduğu söylenebilir.

- Dört vitamin, **A, D, E ve K, "yağda çözünen vitaminler"** olarak tanımlanır. Suda çözünen vitaminlerin aksine, yağda çözünenlerden yalnızca vitamin K koenzim fonksiyonuna sahiptir. K vitamini, pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX, X, protein C ve S'in aktivasyonunda kalsiyumla şelasyon için bazı glutamat birimlerinin karboksilasyonunda (gama-karboksiglutamat oluşumunda) koenzim olarak görevlidir.
- Yağda çözünen vitaminler diyetteki yağ ile salınır, emilir ve taşınırlar.İdrarla atılmazlar ve önemli miktarda karaciğer ve yağ dokusunda depo edilirler.
- B12 vitamini suda çözünen bir vitamin olup, iki koenzim formu vardır:

  1- Metilkobalamin 2- Deoksiadenozilkobalamin

K Vitamini İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Kemik proteinlerinden osteokalsinin aktivasyonunda görev alan posttranslasyonel amino asit... Gama-karboksi glutamat

E VİTAMİNİ

1. E vitamininin hücrede esas fonksiyonu aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1991, Nisan-1993, Eylül-1999, Eylül- 2000)

A) Hücre zarı akışkanlığının düzenlenmesi
B) Hücre zarı fosfolipitlerinin oksidasyondan korunması
C) İyon akışının düzenlenmesi
D) Glukoz kullanımında rol oynaması
E) Na^{++}, K^{+}-ATPaz yapısına girmesi

Doğru cevap: B

Soruda, E vitamini ile ilgili bilinmesi gereken en temel şey, yani hücre membranı üzerindeki antioksidan etkinliği sorgulanmaktadır.

- **E vitamini;**
  - ✓ 8 adet doğal olarak mevcut tokoferollerdir, bunlardan **d-α-tokoferol en aktif olanıdır**.
  - ✓ Vitamin E'nin başlıca fonksiyonu **hücre bileşenlerini** (örnek; çoklu doymamış yağ asitleri) **moleküler oksijen** ve **serbest radikaller tarafından oluşturulan lipit peroksidasyona karşı korumaktır.**
  - ✓ Hücre içinin sulu ortamından farklı olarak membranlar hidrofobiktir.
  - ✓ Burada oluşan radikaller lipofilik olduklarından hücre içinde oluşan radikallerden farklıdırlar, bunun neticesinde buradaki antioksidan cevap da değişiktir. Örneğin; yağda erir bir vitamin olan **Vit E** membran tabakası dışında kötü bir antioksidan iken, **membranlar üzerinde bilinen en güçlü** hatta **en önemli antioksidandır**.
  - ✓ **Membranlardaki en önemli zincir kırıcı antioksidandır** ve lipit peroksidasyona karşı korunma mekanizmalarından ilkidir. Bu etkisini, erken dönemde serbest oksijen radikallerini tutarak, hücre membranlarını oksidatif hasara karşı korumak sureti ile gerçekleştirir.
  - ✓ **Hücre membranı içindeki** poliansatüre yağ asitlerini dolayısı ile **fosfolipitleri en iyi koruyan** antioksidan özelliğindedir.
  - ✓ Aynı zamanda köpük hücre (foam cell) oluşumuna neden olan **LDL oksidasyonunu en iyi engelleyen** antioksidandır.

2. Aşağıdaki vitaminlerden hangisi dolaşımda lipoproteinler tarafından taşınır? (Eylül-2005)

A) Vitamin D
B) Vitamin E
C) Vitamin B12
D) Folik asit
E) Tiyamin

Doğru cevap: B

Soruda, çeşitli vitaminlerin kan dolaşımında taşınma şekli sorgulanmaktadır.

- **E vitamininin** kanda taşınmasında görev alan herhangi **spesifik bir taşıyıcısı yoktur.** Dolaşımda özellikle VLDL ve LDL gibi **lipoproteinlerin yapısında taşınır.**

- **D vitamini** de, yağda çözünen bir vitamindir, ancak **D vitamini bağlayıcı protein** adı verilen özel bir **taşıyıcısı** vardır.
- **Folik asit** ve **tiyamin suda çözünen** vitaminlerdir. Dolayısı ile **taşıyıcıya ihtiyaç duymazlar.**
- **Vitamin B12** ise lipoproteinler ile değil, **transkobalamin** ile taşınmaktadır.

3. Prematürede hangi vitaminin eksikliği hemolize neden olur? (Nisan-1996)

A) Vitamin A
B) Vitamin B6
C) Vitamin K
D) Vitamin D
E) Vitamin E

Doğru cevap: E

Soruda, E vitamininin membran yapısı üzerindeki antioksidan etkinliği ve eksikliğinde ortaya çıkacak sonucun bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Vitamin E eksikliği;**
  - ✓ Hemen hemen tamamen **prematür yeni doğan bebeklere özgüdür.**
  - ✓ Eksiklik belirtileri eritrositlerin peroksitlere karşı duyarlılığı ve anormal hücre membranlarının oluşmasıdır. Bu hastalarda **eritrosit membran direnci** azaldığı için **hemolitik anemi** gelişir.
  - ✓ Yetişkinlerde genellikle **kusurlu lipit emilimi ve taşınmasıyla** birliktedir. Bu hastalarda arefleksi, kreatinüri, ataksi ve oftalmoplejiye, ağır eksikliğinde spinoserebellar dejenerasyona yol açar.

E Vitamini İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler
1. LDL oksidasyonunu en iyi engelleyen antioksidan hangisidir... Vitamin E

MİNERAL VE ESER ELEMENTLER

1. Aşağıdaki elementlerden hangisi koenzim ya da kofaktör olarak görev yapmaz? (Nisan-2004)

A) Çinko
B) Bakır
C) Demir
D) Kobalt
E) Sodyum

Doğru cevap: E

Soruda, eser elementlerin enzimatik reaksiyonlardaki kofaktör olarak etkinliğinin bilinmesi istenmektedir.

- **Bakır, çinko demir** ve **kobalt kofaktör** olarak çeşitli enzimlerin yapısında görev almaktadır (Tablo).
- **Sodyumun kofaktör olarak** görev aldığı herhangi **bir reaksiyon yoktur.**
  - ✓ Sodyum, başlıca **plazma osmotik basıncı** ve **normal su dağılımının sağlanması** görevi vardır.
  - ✓ **Nöromüsküler uyarılmada** da rol oynar.
  - ✓ Na^+ - H^+ değişim mekanizması ile **asit-baz dengesinin sürdürülmesinde** de görev alır.
  - ✓ Diyetle alınan sodyum ince bağırsaklardan aktif olarak emilir.
  - ✓ Sodyum düzeyleri; aldosteron, antidiüretik hormon ve atriyal natriüretik peptit ile düzenlenir.

"Esansiyel mikromineraller (İz elementler ve önemi)" başlıklı tabloya bakınız.

2. Aşağıdaki enzimlerin hangisi yapısında selenyum içerir? (Eylül-1996)

A) Katalaz
B) Süperoksit dismutaz
C) Süksinat dehidrojenaz
D) Glutatyon peroksidaz
E) NADH dehidrojenaz

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, hidrojen peroksitin suya dönüşümünde görevli antioksidan bir enzim olan glutatyon peroksidazın kofaktörünün bilinmesidir.

Hücre içi antioksidan enzimler ve etki mekanizmaları

Enzim	Etki Mekanizması
Süperoksit dismutaz (Cu, Zn, Mn)	Süperoksit radikalini katalizleyerek uzaklaştırır. Hücre içi antioksidanlarda ilk savunma sistemini oluşturur. $O_2\cdot + O_2\cdot + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
Katalaz (FE)	Ortamda yüksek düzeyde H_2O_2 varsa katalaz ortamdan uzaklaştırır. $2\ H_2O_2 \rightarrow 2\ H_2O + O_2$
Glutatyon peroksidaz (Se)	H_2O_2 düzeyi düşük miktarlarda ise GPx tarafından uzaklaştırılır. $H_2O_2 + 2\ GSH \rightarrow 2\ H_2O + G\text{-}S\text{-}S\text{-}G$
Glutatyon redüktaz (FAD)	Okside glutatyonu NADPH varlığında redükte hale çevirir. $G\text{-}S\text{-}S\text{-}G + NADPH + H^+ \rightarrow 2\ GSH + NADP^+$
Sitokrom oksidaz (Cu, Fe)	Oksijen, elektron taşıma zinciri içinde suya indirgenirken elektron kaçaklarını önleyerek süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil oluşumuna engel olur.

- **Selenyum eksikliğinde, Keşhan hastalığı** diye bilinen **konjestif bir miyopati** görülür.

3. Transkripsiyon faktörlerinin yapısı için gerekli olan metal iyonu aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2003)

A) Kadmiyum
B) Kobalt
C) Çinko
D) Kalsiyum
E) Demir

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, çeşitli eser elementlerin rol aldığı enzimatik reaksiyonların bilinmesidir.

- Transkripsiyon faktörlerinin yapısı için özellikle **çinko** gerekir. Transkripsiyonda görev alan **RNA polimeraz** da çinko içeren bir enzimdir.
- ***"Esansiyel mikromineraller (İz elementler ve önemi)"*** başlıklı tabloya bakınız.

Esansiyel mikromineraller (İz elementler ve önemi)					
Element	İşlevler	Metabolizma	Yetmezlik hastalıkları veya semptomlar	Toksisite hastalığı veya semptomlar	Kaynaklar
Krom	Üç değerlikli krom "glukoz tolerans faktörü" bileşeni olup insülinin reseptördeki etkinliğini arttırır.		Glukoz intoleransı; kilo alamama		
Kobalt	B12'nin bileşenidir.		Vit. B12 yetmezliği		Hayvansal gıdalar
Bakır	Süperoksit dismutaz Dopamin ß- hidroksilaz Tirozinaz Sitokrom oksidaz Lizil oksidaz Mono ve diamino oksidaz	Albümine bağlı olarak taşınır.	Anemi (hipokrom mikrositer); malnutrisyon, Menkes sendromuna sekonder	Nadiren; Wilson hastalığına sekonder	
İyot	Tiroksin Triiyodotironin bileşeni	Tiroit de tiroglobulin olarak depolanır.	Çocuklar: Kretenizm Erişkinler: Guatr ve hipotiroidi, miksödem	Tirotoksikoz, guatr	İyotlu tuz ve deniz ürünleri
Demir	Hemoproteinler; Hemoglobin Miyoglobin Katalaz Nirik oksit sentaz Sitokromlar Triptofan pirolaz	Transferin olarak nakledilir; ferritin veya hemosiderin olarak depolanır.	Anemi (hipokrom, mikrositer)	Siderozis, herediter hemokromatoz	Demirli pişirme kapları
Mangan	Hidrolaz, dekarboksilaz ve transferaz enzimlerinin kofaktörüdür. Glikoprotein ve proteoglikan sentezi		İnsanlarda bilinmiyor	İnhalasyon ile zehirlenme psikotik semptomlar ve Parkinsona yol açar.	
Molibden	Oksidaz enzimlerinin bileşenidir (Ksantin oksidaz).		Parenteral beslenmeye sekonder		
Selenyum	Glutatyon peroksidaz Tiyoredoksin redüktaz Selenofosfat sentetaz İyodotironin deiyodinaz	Vitamin E ile sinerjik antioksidan	Çinde Keshan kardiyomiyopatisi, parenteral beslenme ve protein enerji malnutrisyonuna sekonder	Megadoz takviyesi saç kaybı dermatit ve irritabilite	
Çinko	Laktat dehidrojenaz Karbonik anhidraz DNA ve RNA polimeraz Alkalen fosfataz Süperoksit dismutaz		Hipogonadizm, büyüme yetersizliği, kusurlu yara iyileşmesi, azalmış tat ve koku hassasiyeti, akrodermatitis enteropatika ve parenteral beslenmeye sekonder	Gastrointestinal irritasyon, kusma	

4. Aşağıdakilerden hangisi çinko içeren bir metallo enzim değildir? (Eylül-2000)

A) Karbonik anhidraz
B) Karboksipeptidaz
C) DNA polimeraz
D) Ksantin oksidaz
E) Laktat dehidrojenaz

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, ilk bakışta çinkonun kofaktörü olduğu enzimlerin bilinmesi gibiyken, seçeneğe konulan enzimin çok önemli bir enzim olan ksantin oksidaz olması aslında temel vurgunun bu enzim ve koenzimi olduğunu düşündürmektedir.

- Birinci sorunun açıklamasında yer alan tablo incelendiğinde **çinko** içeren başlıca enzimler;
  - ✓ **Alkalen fosfataz**
  - ✓ **DNA polimeraz**
  - ✓ **RNA polimeraz**
  - ✓ **Karbonik anhidraz**
  - ✓ **Süperoksit dismutaz**
  - ✓ **Laktat dehidrojenaz**
- **Ksantin oksidaz;** kofaktörü **molibden** içeren bir metallo enzimdir. Pürin bazlarının ürik asite çevrilmesinde önemli rol oynar.

5. Fitik asit hangi elementin bağırsaklardan emilimini bozar? (Eylül-1991)

A) Çinko
B) Selenyum
C) Manganez
D) Kobalt
E) Bakır

Doğru cevap: A

Soruda, çinkonun bağırsaklardan emiliminin inhibisyonu sorgulanmaktadır.

- **Çinko;**
  - ✓ Protein metabolizması ve sentezinde, nükleik asit metabolizmasında ve hücre zarının stabilizasyonunda önemlidir.
  - ✓ **Metallo enzimlerin** (karbonik anhidraz, alkol dehidrojenaz, karboksipeptidaz, DNA ve RNA polimeraz) yapısına **kofaktör** olarak girer.
  - ✓ **Histidin** ve **sistein**, çinkonun gastrointestinal sistemden emilimini kolaylaştırırken, fitik asit ve lifler engeller.
  - ✓ Plazmada albümine bağlanır.
  - ✓ Toksisitesinde bulantı, kusma, karın ağrısı, vertigo ve konvülziyonlar görülür.
  - ✓ Eksikliğinde ya "Çinko eksikliği cüceliği sendromu" (Saçlarda düşük çinko seviyesi, iştahsızlık, tat duyusu keskinliği kaybı, hipogonadizm, kısa boy) ya da "Akrodermatitis enteropatika" (akut hepatosplenomegali, gecikmiş seksüel maturite) görülür.

6. Akrodermatitis enteropatikada aşağıdaki elementlerden hangisi eksiktir? (Eylül-1990)

A) Çinko
B) Demir
C) Bakır
D) B6 vitamini
E) Selenyum

Doğru cevap: A

Sorunun amacı çinko eksikliği ile seyreden bir hastalığın bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Çinko;**
  - ✓ Protein metabolizması ve sentezinde, nükleik asit metabolizmasında ve hücre zarının stabilizasyonunda önemlidir.
  - ✓ **Metallo enzimlerin** (karbonik anhidraz, alkol dehidrojenaz, karboksipeptidaz, DNA ve RNA polimeraz) yapısına **kofaktör** olarak girer.
  - ✓ **Histidin** ve **sistein**, çinkonun gastrointestinal sistemden emilimini kolaylaştırırken, fitik asit ve lifler engeller.
    - Plazmada albümine bağlanır.
  - ✓ Toksisitesinde bulantı, kusma, karın ağrısı, vertigo ve konvülziyonlar görülür.
  - ✓ Eksikliğinde ya "Çinko eksikliği cüceliği sendromu" (Saçlarda düşük çinko seviyesi, iştahsızlık, tad duyusu keskinliği kaybı, hipogonadizm, kısa boy) ya da "Akrodermatitis enteropatika" (akut hepatosplenomegali, gecikmiş seksüel maturite) görülür.
  - ✓ **Tedavide** oral çinko verilir. Toksisitesinde ise bulantı, kusma, karın ağrısı, vertigo ve konvülzyonlar görülür.

7. Anne sütü almayan 2 aylık çocukta verilmesi gereken eser element aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1990)

A) Çinko
B) Flor
C) İyot
D) Fosfor
E) Bakır

Doğru cevap: A

Soruda, anne sütü almayan bebeklerde görülebilecek klinik bir durumun bilinmesi istenmektedir.

- **Anne sütü alamayan çocuklarda**, genetik yatkınlık da varsa **çinko eksikliği** ve buna bağlı semptomlar gelişebilir. Bu sebeple bu durumdaki bebeklere çinko ilavesi yapılmalıdır.

8. Bakır metabolizması bozukluğu aşağıdakilerden hangisinde görülür? (Eylül-1995, Eylül-1997, Eylül-1999)

A) Osteogenezis imperfekta
B) Ehler Danlos tip I
C) Ehler Danlos tip II
D) Marfan sendromu
E) Menkes hastalığı

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, Menkes sendromunun bir bakır metabolizması bozukluğu olduğunun bilinmesidir.

- **Bakır metabolizması bozukluğu ile ilgili başlıca hastalıklar;**

1. **Wilson Hastalığı;**
   - ✓ Serum seruloplazmin düzeyi düşük, dokularda ve idrarla atılan bakır düzeyi ise yüksek bulunmuştur.
   - ✓ Yüksek miktarda bulunan **bakır, karaciğer, böbrek, beyin ve gözde (Kayser-Fleischer halkası) birikerek toksik** olmaktadır.
   - ✓ Hastalıkta **D-penisilamin gibi şelatlayıcı** ajanlar kullanılmaktadır.
   - ✓ **ATP 7-B** olarak adlandırılan bir **gen defekti** vardır.
   - ✓ Bu gen, bakırın safra yoluna atılımı ve seruloplazmine bakırın birleşmesi için gerekli ve enerji gerektiren bir pompayı kodlar.
2. **Menkes Sendromu;**
   - ✓ **X'e bağlı** olarak **kalıtılan** bir **bakır metabolizması** bozukluğudur.
   - ✓ Sinir sistemi, bağ dokusu ve damarları tutan ve bebeklik döneminde ölümle sonuçlanan bir hastalıktır.
   - ✓ Temel problem **bakır bağımlı P-tipi ATPaz'ı kodlayan gende (ATP 7-A)** sorundur.
   - ✓ Bu enzim **bakırın hücrelerden çıkışını yönetmektedir.**
   - ✓ Enzim eksikliğine bağlı olarak **bakırın gastrointestinal sistemden emiliminde** ve **karaciğere girişinde azalma** olur.
   - ✓ Bu da karaciğerde sentezlenen **lizil-oksidaz**, **dopamin hidroksilaz** ve **tirozinaz** gibi önemli bazı bakırlı enzimleri etkiler.
   - ✓ Kollajen çapraz bağ oluşumu eksiktir.
   - ✓ **Saç yapısında değişiklikler**, aşırı kıvrık ve kırılgan **(kinky hair) saç yapısı**, **depigmentasyon** görülür.
3. **Hint çocukluk Sirozu:** (Hepatik nekroz ve hemoliz)

9. **Aşağıdakilerden hangisi ATPaz ve RNA polimerazı nonkompetitif olarak inhibe eder?** (Nisan-2002)

A) Selenyum
B) Nikel karbonil
C) Kobalt
D) Demir
E) Çinko

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, nikel karbonilin etkinliğinin bilinmesidir.

Element	İlgili Enzimler
Demir	Sitokrom oksidaz, Katalaz, Peroksidaz, Ksantin oksidaz, Akonitaz, Triptofan pirolaz
Bakır	Süperoksit dismutaz, Sitokrom oksidaz, Lizil oksidaz, Ferrooksidaz, Tirozinaz, Dopamin hidroksilaz
Çinko	Karbonik anhidraz, ALA dehidraz, RNA polimeraz, Alkol dehidrojenaz, Laktat dehidrojenaz Gliseraldehit-3-P dehidrojenaz
Magnezyum	Heksokinaz, Pirüvat kinaz, Glukoz - 6-fosfataz, Transketolaz
Mangan	Arjinaz, Ribonükleotit redüktaz, Pirüvat karboksilaz
Potasyum	Pirüvat kinaz
Nikel	Üreaz
Molibden	Ksantin oksidaz, Dinitrojenaz, Aldehit dehidrojenaz
Selenyum	Glutatyon peroksidaz, Tiroperoksidaz, 5'- Deiyodinaz
Kobalt	Homosistein metil transferaz
Kalsiyum	Amilaz, Fosfolipaz A2, Rennin

- **Nikel;**
  - ✓ Sıklıkla metal alaşımların üretimi de (anti koroziv madde olarak) ve tekrar şarj edilebilir pillerde kullanılmaktadır.
  - ✓ **Toksik değildir.** Sadece **temas ettiği yerde inflamasyonu** uyarır.
  - ✓ Nikel karbonil **petrol rafinerilerinde** kullanılır ve **insan için bilinen en toksik maddelerden biridir.**
  - ✓ **Nikel karbonil** inhalasyonla **alınınca absorbe olur** ve **tüm biyolojik membranları geçerek** nonkompetitif olarak **ATPaz ve RNA polimerazı** inhibe **eder.**
  - ✓ Nikel karbonile maruz **kalan kişide** pulmoner konjesyon **ve** hemoglobinin oksijenlenmesinde bozulma görülür.

10. **Aşağıdaki iyonlardan hangisinin hücre zarında kendine özgü iyon kanalı yoktur?** (Nisan-2003)

A) Kalsiyum
B) Potasyum
C) Sodyum
D) Klorür
E) Demir

Doğru cevap: E

Soruda, çeşitli elementlerin hücre zarında taşınma şekli sorgulanmaktadır.

- **Kalsiyum, potasyum, sodyum** ve **klor** için hücre membranlarında **iyon kanalları bulunurken, demir için** özgün bir **iyon kanalı yoktur**.
- **Na^+, K^+- ATP'az** ile sodyum ve potasyumun hücre dengesi sağlanır.
- **Kalsiyum ATP'az** ile sitozolik kalsiyum düzeylerinin sürdürülmesi önemlidir.
- **Klor,** aktif transporta gerek duymadan gradiyent farkı ile hücre içine girer çıkar.

11. **EDTA kullanılarak hazırlanmış plazma örneğinde aşağıdakilerden hangisinin düzeyinin ölçülmesi uygun değildir?** (Eylül-2008)

A) Kolesterol
B) Sodyum
C) Bilirubin
D) Klor
E) Kalsiyum

Doğru cevap: E

EDTA'lı tüpler genellikle hemogram çalışmak için kullanılan mor kapaklı tüplerdir. EDTA kalsiyumu bağlayarak antikoagülan etki gösteren bir şelatördür.

- EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit), koagülasyon için gerekli olan kalsiyum ile kompleks oluşturan şelatlayıcı bir maddedir. Kalsiyumu şelatlaması nedeniyle, EDTA fotometrik veya titrimetrik yöntemlerle ölçülen kalsiyum ve demir analizlerinde kullanılmamalıdır. Antikoagülan olarak diğer testler üzerine etkisi en alt düzeydedir.
- Kolesterol, sodyum, bilirubin ve klor ölçümleri rutinde antikoagülansız tüplerle, serumdan çalışılmaktadır. Ancak EDTA'lı tüplerle de çalışılabilir.

12. **Serum kalsiyum düzeyi 5 mEq/L olan bir kişide, kalsiyum düzeyi kaç mg/dL'dir?** (Kalsiyumun atom ağırlığı=40) (Nisan-2006)

A) 8 B) 10 C) 12 D) 15 E) 20

Doğru cevap: B

Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda normalde biyokimya için sorulması çok da beklenmemesi gereken bir soru tarzıdır.

Kalsiyum +2 değerlikli olduğu için 5 mEq/lt / değerlik (+2)= 2,5 mmol/lt

1 mol kalsiyum 40 gr ise

2,5 mmol kalsiyum x gr → X= 0,1gr/L = 10mg/dL

Kalsiyumla ilgili bir daha birim dönüştürme sorusu gelirse pratik formüller şunlardır;

mEq/L : 2 = mmol/L mEq/L x 2 = mg/dl mmol/L x 4= mg/dl

Mesela bu soruda 5 mEq/lt kalsiyum, kaç mg/dl'dir. Cevap 5 x 2= 10 mg/dL.

13. **Serum sodyum konsantrasyonu 322 mg/ 100 ml ise bu miktarın mEq/L cinsinden değeri aşağıdakilerden hangisidir?** (Sodyumun atom ağırlığı: 23, değeri:1) (Eylül-1987)

A) 322 mEq/L
B) 161 mEq/L
C) 150 mEq/L
D) 140 mEq/L
E) 130 mEq/L

Doğru cevap: D

Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda normalde biyokimya için sorulması çok da beklenmemesi gereken bir soru tarzıdır.

100 ml'de 322 mg sodyum var ise 1000 ml (1 lt) de 3220 mg sodyum vardır.

3220 mg= 3,22 g

1 mol sodyum 23 g ise

X mol sodyum 3,22 g'dır X= 0,14 mol= 140 mmol dür.

Soruda **istenen birim mEq/L** olduğu için ve sodyumun değerliği 1 olduğundan; **140 mmol/ L : 1** = 140 mEq/L

14. Aşağıdaki minerallerden hangisi hormonal olarak düzenlenir? (Nisan-2000)

A) Kobalt
B) Demir
C) Selenyum
D) Sodyum
E) Çinko

Doğru cevap: D

Soruda, sodyum üzerindeki hormonal kontrol sorgulanmaktadır.

- Belirtilen minerallerden hormonal olarak düzenlenen **sodyum**dur.
- Sürrenal korteks tarafından salgılanan aldosteron renal tübüllerden (özellikle distal tübül ve toplayıcı kanallar üzerine doğrudan etkiylE) sodyum geri emilimini artırırken, potasyum ve hidrojen atılımını ise uyarır.
- **Sodyum / potasyum** dengesini düzenleyen en önemli hormon **aldosterondur**.

15. Kurşun zehirlenmesini belirlemek için aşağıdakilerden hangisinin analizi en iyi yöntemdir? (Nisan-2008)

A) Serum
B) Tükürük
C) Kan
D) İdrar
E) Karaciğer dokusu

Doğru cevap: C

Soruda, kurşun zehirlenmesinde tanısal yaklaşım sorgulanmaktadır.

- **Kurşun;**
  - ✓ Çevrede çok bulunan bir ağır metaldir.
  - ✓ **Ağız yoluyla, inhalasyon yada deriden** alınımı toksisite yapabilir.
  - ✓ Porfirin sentezinde **ferroşelataz** ve **ALA dehidrataz** enzimlerini inhibe eder.
  - ✓ **Kan, idrar** ve **saçta** birikimi olabilir. Ancak zehirlenmelerde tam kan kurşun düzeylerinin incelenmesi **kesin sonuç** vermektedir. Dünya sağlık örgütü erişkinlerde 30µg/dL'nin üzerindeki tam kan düzeylerini zehirlenme olarak kabul etmektedir.
  - ✓ **Çünkü kurşun toksisitesinin saptanmasında en iyi örnek tam kan olarak belirtiliyor.** Bunu sormaya çalıştıkları açıktır.
  - ✓ Ayrıca; idrar örneği, toksisitenin belirlenmesinde kullanılabilir.

16. ATP kullanılan reaksiyonlarda gerekli olan mineral aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2011)

A) Kalsiyum
B) Sodyum
C) Lityum
D) Potasyum
E) Magnezyum

Doğru cevap: E

Soruda, eser elementlerin kullanıldığı reaksiyonların bilinmesi istenmektedir. ATP hücre içerisinde magnezyum ile kompleks bulunmaktadır.

- **ATP gerektiren reaksiyonlarda**, örneğin; **biyotinin** katıldığı **karboksillenme reaksiyonlarında ATP, magnezyum** ve **bikarbonat gerekli**dir.
- Yine **kas kasılması** sırasında **ATP'nin hidrolizi için magnezyum** gereklidir.

17. İnsülin reseptörünün etkisini artıran element aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Krom
B) Kobalt
C) Bakır
D) Demir
E) Manganez

Doğru cevap: A

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Aşağıdakilerden hangisinin eksikliğinde glukoz intoleransı gelişir?** (Nisan-2014 BENZERİ)
>
> A) Bakır
> B) Kobalt
> C) Demir
> D) Krom
> E) Manganez
>
> *Doğru cevap: D*

Soruda, eser elementlerin etkinliği ile ilgili olarak temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- **İnsülin,** hedef dokudaki plazma membranı üzerinde özel reseptörüne kuvvetle bağlanır. İnsülin, **reseptörlerine bağlanabilmesi** için **(+3)** değerlikli **krom** iyonuna gerek duyar.
- **Membran reseptörü** bir **glikoproteindir**. Böylece insülin fonksiyonunu hücreye girmeden yapar.
- **Krom eksikliğinde glukoz intoleransı** gelişir.

"Esansiyel mikromineraller (Iz elementler ve önemi)" başlıklı tabloya bakınız.

Mineral ve Eser Elementler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Bir hastada tokluk kan şekeri bakmak amacıyla 2. saatte kan alınıyor ve glukoz 170 mg/dl bulunuyor. Hangi eser element eksikliği olasıdır... +3 değerlikli Krom
2. Kofaktörü nikel olan enzim hangisidir... Üreaz
3. Ksantin oksidazın kofaktörü hangisidir... Molibden
4. İnhalasyon yolu ile fazla alınması neticesinde parkinsona yol açan eser element... Mangan



HORMON METABOLİZMASI

G PROTEİNLER VE İKİNCİL HABERCİLER

1. Aşağıdakilerden hangisi G proteinlerin özelliklerinden biri değildir? (Eylül-2000)

A) Üç alt üniteden oluşur.
B) GDP bağlı iken inaktive formdadır.
C) Transmembranal proteinlerdendir.
D) Reseptörlerle etkileşirler.
E) Aktive olmasıyla hücre içinde ikinci haberci ve enzimlerin aktive olmasını sağlarlar.

Doğru cevap: C

G proteinler birkaç TUS'da bir soru gelebilen önemli bir konu başlığıdır. Soruda, G proteinlerinin en temel özelliklerinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **G protein;**
  - ✓ Bir **transmembran proteini değildir.**
  - ✓ **Hücre membranının iç kısmına yerleşmiş periferal bir proteindir.**
  - ✓ Alfa, beta ve gama olmak üzere üç tane subüniti olan bir proteindir.
  - ✓ G proteinin inaktif şeklinde (dinlenim halinde) alfa- subünitinde GDP bağlı olarak bulunur.
  - ✓ G proteini aktiflendiğinde α-subüniti yapısında bulunan GDP'yi bırakır ve sitozolden GTP alarak aktiflenir.
  - ✓ **Aktiflenen α-subüniti**, β ve γ subünitlerini reseptöre bağlı olarak bırakır ve zar boyunca hareket ederek membrana bağlı bir enzim olan **adenilat siklazı aktifler.**
  - ✓ Artan cAMP, **protein kinaz A'yı aktive** eder.
  - ✓ G proteini **α-subüniti aynı zamanda GTPaz aktivitesi** de taşır ve **hormonal uyarı kesilince kendi üzerinde bulunan GTP'yi GTPaz ile parçalayarak GDP haline çevirir** ve eski dinlenim haline döner.
- **Bir çok hormon veya nörotransmitterin etkisi G proteinin tipine bağlıdır.**

  Gs → adenilat siklazı aktive eder.
  Gi → adenilat siklazı inhibe eder.
  Gq → fosfolipaz C'yi aktifler

2. Aşağıdakilerden hangisinin ikincil haberci fonksiyonu yoktur? (Nisan-1993)

A) Kalsiyum
B) İnozitol trifosfat
C) cAMP
D) cGMP
E) Kalmodulin

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, sekonder habercilerin neler olduğunun bilinmesidir.

- Membranlar yağlı bir ortam olduğundan **suda çözünen hormonlar** membranı geçemezler. Bu tip hormonlar **hücre içinde etkilerini gösterebilmek için ikincil habercilere** ihtiyaç duyarlar.
- Bu sistemlerde hormon veya nörotransmitter **hücre yüzeyinde bulunan reseptöre bağlandıktan sonra, hücre içi etkilerin oluşması için ikincil habercileri kullanılır.**
- **En yaygın olarak bilinen ikincil mesajcı sistemleri;**
  - ✓ Adenilat siklaz sistemi (cAMP)
  - ✓ Guanilat siklaz (cGMP) sistemi
  - ✓ Kalsiyum - inozitol trifosfat sistemidir.
- **Kalmodulin;**
  - ✓ **Bir ikincil haberci olmayıp** kalsiyumun hücre içindeki etkilerine aracılık etmektedir.
  - ✓ Yaygın bir şekilde tüm hücrelerde yer alır.
  - ✓ **Kalmodulin, troponin C** (iskelet ve kalp kasında kasılma işleminde kalsiyumun etkisine aracılık eden) ile yapısal ve fonksiyonel benzerlik gösterir.
  - ✓ **4 kalsiyum iyonu, kalmodulin** ile bağlanınca yapısal değişiklik ortaya çıkar ve **uyarılmış kalsiyum-kalmodulin kompleksi,** büyük bir kısmı enzim olan çeşitli proteinleri uyarır.

3. Hücre sitoplazmasında aşağıdakilerden hangisinin artması protein fosforilasyonunu arttırıcı etkiye neden olmaz? (Nisan-2001)

A) Nitrik oksit
B) cAMP
C) cGMP
D) Ca^{++}
E) Östradiol

Doğru cevap: E

Soruda, hücre içi reseptör sistemini kullanan hormonların etkilerini direkt olarak nükleusta gösterdiklerini ve protein fosforilasyonuna neden olmadıklarının bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Adenilat siklaz sistemi;**
  - ✓ **İkincil haberci cAMP'dir.**
  - ✓ **cAMP sitoplazmik enzim olan protein kinaz A'yı aktifler.**
  - ✓ Protein kinaz A'nın **aktif şekli olan serbest katalitik alt birimleri ATP'den aldıkları fosfor grubunu proteinlerdeki serin, treonin ve tirozin** amino asitlerine transferini katalize eder.

- **Guanilat siklaz sistemi;**
  - ✓ **İkincil haberci cGMP**'dir.
  - ✓ Guanilat siklazın membrana bağlı ve sitozolik reseptörü bulunur.
  - ✓ **Atriyal natriüretik peptit ve brain natriüretik peptit, membrana bağlı guanilat siklazı** aktive ederek **cGMP'yi arttırır.**
  - ✓ **Nitrik oksit** ise **sitozolik guanilat siklazı** aktive ederek **cGMP'yi arttırır.**
  - ✓ Siklik GMP artışı, sitozolde inaktif formdaki **protein kinaz G'yi** aktifler.
  - ✓ Aktiflenmiş protein kinaz G'ler **hedef proteinleri fosforiller** ve **fosforillenmiş proteinlerle** hücre içi etkiler ortaya çıkar.
- İkincil haberci, **Gq ve fosfolipaz C** üzerinden **kalsiyum/ inozitol trifosfat döngüsü** ise en son **protein kinaz C aktive olur** ve **hedefteki enzimler fosforillenir.**
- **Östradiol gibi steroit hormonlar ve yağda eriyen diğer hormonların,** ikincil haberci kullanma özelliği yoktur. Protein fosforilasyonu yapmazlar. Bu tip hormonlar, hücre içindeki reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. **Östrojenler** DNA'ya bağlanarak mRNA transkripsiyonunu ve protein sentezini arttırır.

4. Proteinlerin fosforilasyonu sırasında, fosfat grubu alıcısı olarak işlev gören amino asitler aşağıdaki seçeneklerin hangisinde birlikte verilmiştir? (Aralık-2010, Nisan-2003)

A) Sistein, Sistin, Metiyonin
B) Tirozin, Serin, Treonin
C) Fenilalanin, Tirozin, Triptofan
D) Lösin, İzolösin, Valin
E) Aspartat, Glutamat, Sistein

Doğru cevap: B

Soruda, etkinliğini gösterebilmek için hücre içinde proteinleri fosforilleyen hormonların fosforillemeyi hangi amino asit üzerinden yaptığının bilinmesi istenmektedir.

- **Sekonder mesajcı olan cAMP** ve cGMP gibi moleküller aktive olduğunda sitoplazmik enzim olan **protein kinaz aktif hale geçer.**
- Protein kinazın aktif şekli, ATP'den aldığı fosfor grubunu proteinlerdeki **serin, treonin ve tirozin** amino asitlerine transferini katalize eder. **Bu olay posttranslasyonel modifikasyona** bir örnektir.
  - ✓ Fosforillenmiş proteinler de, bazı **hız kısıtlayıcı enzimleri aktive veya inhibe edebilir.**
  - ✓ Genellikle epinefrin ve glukagon gibi antiinsülinik hormonların yer aldığı **katabolik süreç ve açlıkta görevli enzimler fosforile olduklarında aktive olurlar.** Örnek; hormona duyarlı lipaz, glikojen fosforilaz vb.
  - ✓ Tam tersi **insülin varlığında** yani **anabolik süreçte** ve **tokluk durumunda görevli enzimler** ise **defosforile halde iken aktiftir.** Örnek; glikojen sentaz, asetil-KoA karboksilaz, piruvat kinaz ve HMG-KoA redüktaz vb.

5. Aşağıdaki hormonlardan hangisinin ikincil mesajcısı cAMP değildir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Lüteinleştirici hormon
B) Parathormon
C) Glukagon
D) Retinoik asit
E) Tiroit uyarıcı hormon

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **cAMP aşağıdakilerden hangisinde ikincil haberci olarak rol almaz?** (Eylül-1995, Eylül-1996, Eylül-2005, Ağustos-2017 BENZERİ)
>
> A) Glukagon
> B) FSH
> C) LH
> D) ADH
> E) Östrojen
>
> ***Doğru cevap: E***

Hormonlar etki mekanizmalarına göre sınıflandırılırlar. Öncelikli olarak reseptörü hücre içerisinde olanlar ve reseptörü hücre yüzeyinde olanlar olmak üzere iki ana grupta toplanabilir. Hücre yüzey reseptörüne bağlanan hormonlar etkilerini gerçekleştirebilmek için ikinci haberci sistemleri kullanır. Sorunun amacı, hücre içi ve hücre yüzey reseptörlerine bağlanabilen hormonların ayrımının bilinmesidir. Ayrıca bazı hormonların hangi ikinci haberci sistemi kullandığının bilinmesi de sorgulanmaktadır.

- Endokrin hücrelerde sentezlenerek dolaşıma verilen ve hedef hücrelerde etki gösteren maddelere **hormon** denir.
- Hormonların uzak hücrelerde gösterdikleri etkiye **endokrin etki** denir.
- Hormonların komşu hücrelerde gösterdikleri etkiye **parakrin etki**, sentezlendikleri hücrede etki göstermelerine ise **otokrin** etki denir. Parakrin ve otokrin etki gösteren bileşikler dolaşım ile taşınmamaktadır.
- Hormonlar **yağda** (grup I) ve **suda çözünen** (grup II) hormonlar olarak sınıflandırılabilir. Yağda çözünen hormonaların reseptörleri hücre içerisinde bulunurken, suda çözünen hormonların reseptörleri hücre yüzeyindedir.
- Yağda çözünen hormonlar arasında **steroit, tiroit hormonlar** ve **1-25 dihidroksikolekalsiferol (kalsitirol)** gibi örnekler bulunur.
- Suda çözünen hormonlar arasında **katekolaminler**, küçük **peptitler, protein** ve **glikoprotein** yapısındaki hormonlar bulunur.
- Sadece buraya kadar olan bilgi ile bile bu soru yapılabilir. Çünkü sorudaki verilen hormonlar incelendiğinde sadece **kalsitriol** (1,25-dihidroksivitamin D3) yağda çözünen bir hormondur. Dolayısıyla reseptörü de hücre içerisindedir. **Reseptörü hücre içerisinde olduğu için ikinci haberci olarak cAMP kullanmasına gerek yoktur.**

- Aşağıdaki hormonların etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması başlığı altında **glukagon, follikül uyarıcı hormon, adrenokortikotropik hormon** ve **kalsitonin** ikinci haberci olarak **cAMP**'yi kullandığı görülecektir.

Hormon sınıflarının genel özellikleri

	GRUP I	GRUP II
	Steroitler, iyodotironinler, kalsitriol, retinoik asit	Polipeptitler, proteinler, glikoproteinler, katekolamin
Çözünürlük	Lipofilik	Hidrofilik
Transport proteinleri	Evet	Hayır
Plazma yarı ömrü	Uzun (saatlerden günlere)	Kısa (dakikalar)
Reseptör	İntrasellüler	Plazma membranı
Mediatör	Reseptör-hormon kompleksi	cAMP, cGMP, Ca^{+2}, inozitol trifosfat sistemi, kinaz kaskadları vb.

HORMONLARIN ETKİ MEKANİZMALARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI

I. Reseptörü Hücre İçinde Olan Hormonlar:

- Androjenler
- Kalsitriol 1,25[OH]-D3
- Östrojenler
- Glukokortikoidler
- Mineralokortikoitler
- Progestinler
- Retinoik asit
- Tiroit hormonları(T_3 ve T_4)

II. Hücre yüzey reseptörlerine bağlanan hormonlar:

A. İkincil Habercisi cAMP (Gs) Olanlar:

- β-Adrenerjik katekolaminler
- Adrenokortikotropik hormon (ACTH)
- Antidiüretik hormon (ADH)
- Follikül uyarıcı hormon (FSH)
- Glukagon
- Kalsitonin
- Koriyonik gonadotropin, insan (hCG)
- Kortikotropin salıcı hormon (CRH)
- Lipotropin (LPH)
- Lüteinleştirici hormon (LH)
- Melanosit uyarıcı hormon (MSH)
- Paratiroit hormonu (PTH)
- Tiroit uyarıcı hormon (TSH)

Adenilat Siklaz İnhibisyonu Yapanlar (Gi):

- α2-Adrenerjik reseptörler
- Anjiotensin II
- Asetilkolin
- Somatostatin
- Opiyoitler

6. Aşağıdaki hormonlardan hangisi adenilat siklaz enzim sistemini inhibe eder? (Nisan-2002)

A) Somatostatin
B) ACTH
C) Kalsitonin
D) Glukagon
E) Tiroit uyarıcı hormon

Doğru cevap: A

Soruda, adenilat siklaz inhibitörleri sorgulanmaktadır.

- **Adenilat Siklazı Uyaran Hormonlar (Gs);**
  - ✓ ACTH, ADH, Beta-adrenerjikler, CRH, FSH, Glukagon, hCG, Kalsitonin, LH, LPH, MSH, PTH, TSH
- **Adenilat Siklazı İnhibe Eden Hormonlar (Gi);**
  - ✓ Alfa-2 adrenerjikler, Anjiyotensin II, Asetil kolin, Somatostatin, Opioitler

7. Protein kinaz A ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2016 Orijinal)

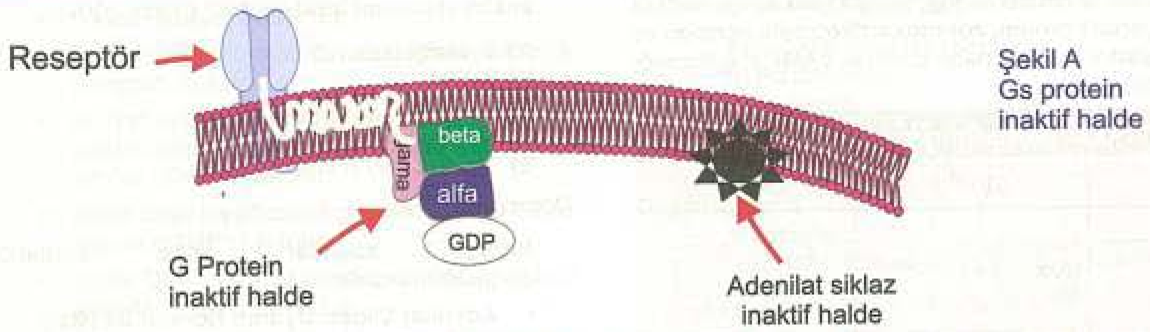
A) Bir serin / treonin kinazdır.
B) Hücresel sinyal iletiminde rol alır.
C) İki katalitik alt birimi vardır.
D) Allosterik bir enzimdir.
E) cAMP ile inhibe edilir.

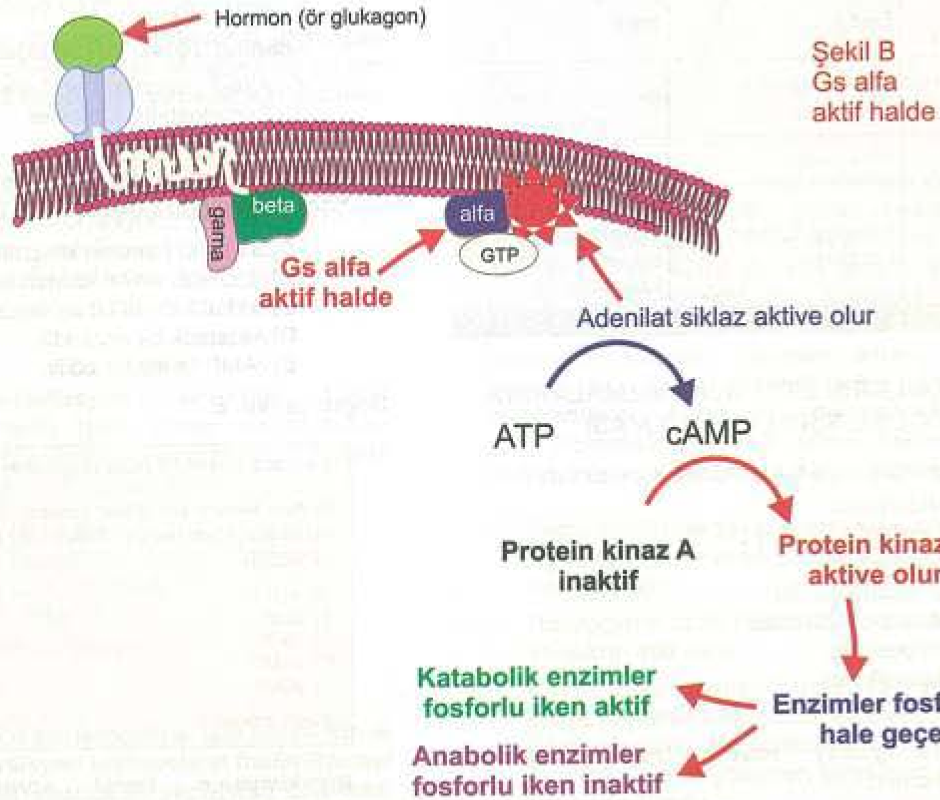
Doğru cevap: E

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Protein kinaz A'nın aktive olmasını sağlayan ikincil haberci molekül aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-2008, Nisan-2016 BENZERİ)
>
> A) ATP
> B) AMP
> C) GMP
> D) cAMP
> E) cGMP
>
> *Doğru cevap: D*

Biyokimyanın temel sorularından birisidir. Sekonder haberci sistemlerden olan cAMP yolunda görevli protein kinaz A nın özelliklerini sorgulayan bir sorudur.

- Membranlar yağlı bir ortam olduğundan **suda çözünen hormonlar** membranı geçemezler. Bu tip hormonlar hücre içinde etki gösterebilmek için **ikincil habercilere** ihtiyaç duyar.
  - ✓ β adrenerjik reseptörler gibi **membran reseptörlerinin uyarılması** ile **adenilat siklaz sistemi aktivitesi**nde **bir artma** olur.
  - ✓ **Adenilat siklaz** ATP'yi **cAMP**'ye (3'-5' AMP) **çeviren** membrana bağlı **bir enzim**dir. Uyarılmış olan reseptörün ikinci mesajcı üzerine olan etkisi direkt değildir. Daha çok hücre membranındaki özelleşmiş proteinler aracılığı ile etki eder. **G proteini** (GDP veya GTP gibi guanosin nükleotidlerini bağladıkları için) olarak adlandırılan proteinler **reseptörler** ile **adenilat siklaz arasında** bir **bağ** oluşturur.





Gs Proteinin aktivasyonu

- ✓ **G protein**, hücre **membranının iç kısmına yerleşmiş** olan ve **α, β, γ** olmak üzere **üç subüniti** olan **heterotrimerik yapıda bir proteindir.**
- ✓ **G proteinin inaktif** şeklinde (dinlenim halinde) **α-subüniti GDP'li** halde bulunur.
- ✓ G proteini aktiflendiğinde **α-subüniti** yapısında bulunan GDP'yi bırakır ve sitozolden **GTP alarak aktiflenir.**
- ✓ Aktiflenen α-subüniti β ve γ subünitlerini reseptöre bağlı olarak bırakır ve zar boyunca hareket ederek membrana bağlı bir enzim olan adenilat siklazı aktifler.
- ✓ G proteini α-subüniti aynı zamanda GTPaz aktivitesi de taşır ve hormonal uyarı kesilince kendi üzerinde bulunan GTP'yi GTPaz ile parçalayarak GDP haline çevirir ve eski dinlenim haline döner.
- ✓ Adenilat siklaz sistemindeki **ikincil mesajcı cAMP**'dir. cAMP, sitoplazmik enzim olan **protein kinaz A nın** iki tane **regülatuvar alt birimine bağlanarak, katalitik alt birimlerin salınmasına ve aktifleşmesine yol açar.** Protein kinaz A'nın **aktif şekli** olan serbest katalitik alt birimleri **ATP'den aldıkları fosfat** grubunu **proteinlerdeki serin, treonin** ve **tirozin** amino asitlerine transferini katalize eder.

"Gs Proteinin aktivasyonu" başlıklı şekile bakınız.

8. Aşağıdaki zar fosfolipitlerinden hangisi uygun hormon uygulandığında fosfolipaz C ile hidrolize edilerek hücre içinde ikincil haberci oluşumunda görev alır? (Eylül-1993, Eylül-1994, Nisan-1994, Nisan-2001, Nisan-2003)

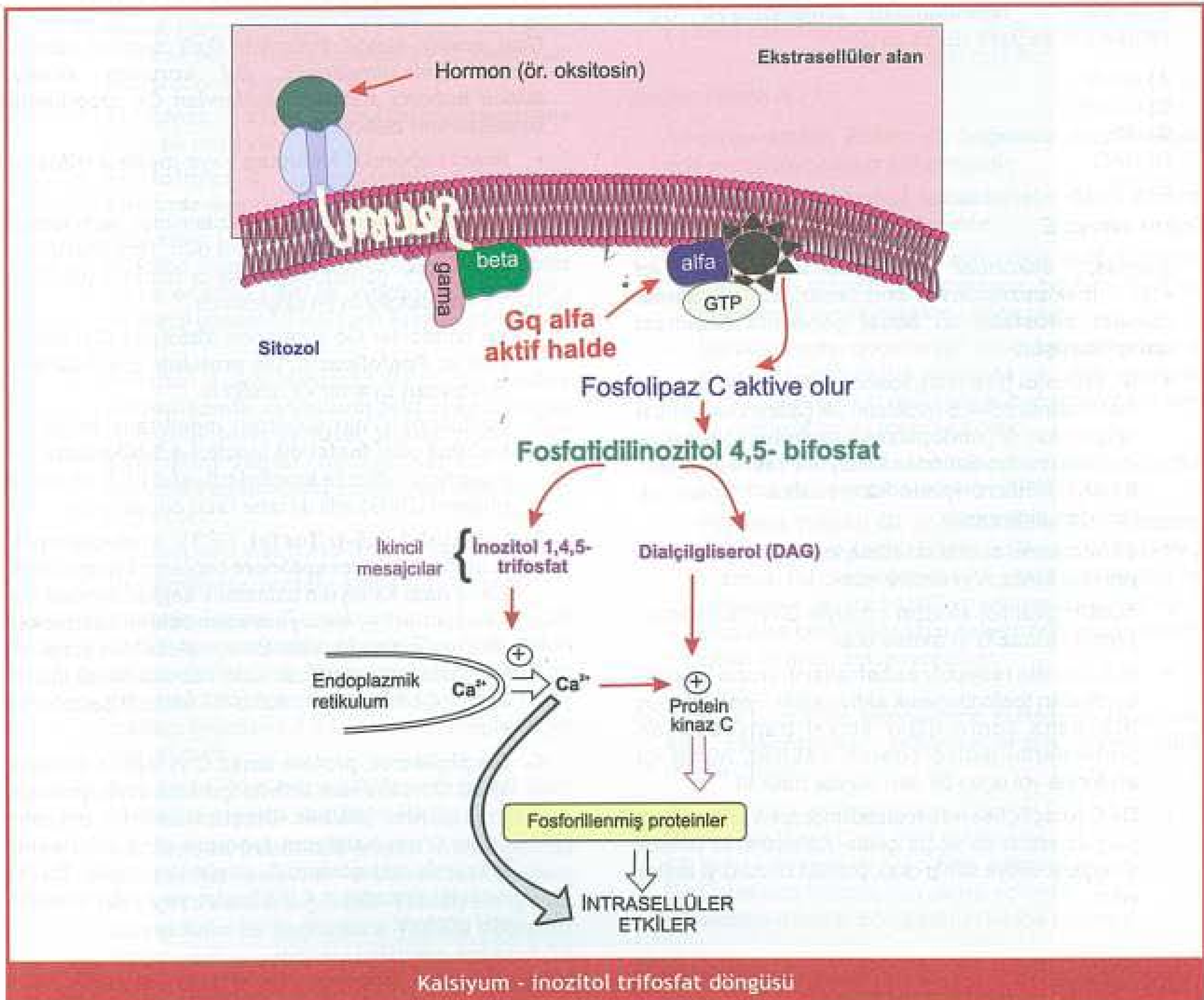
A) Fosfatidilkolin
B) Fosfatidiletanolamin
C) Difosfatidilgliserol
D) Fosfatidilinositol-4,5-bifosfat
E) Fosfatidilserin

Doğru cevap: D

Soruda, fosfatidilinozitol-4,5-bifosfatın sekonder mesajcı sitemindeki öneminin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **İkinci habercisi kalsiyum veya inositol trifosfat olan bazı hormonlar;**
  - ✓ Alfa -1- adrenerjik katekolaminler, antidiüretik hormon (ADH), asetilkolin (muskarinik), gastrin, gonadotropin salıcı hormon (GnRH), kolesistokinin ve oksitosindir.
- Bu hormonlar Gq üzerinden fosfolipaz C'yi aktive ederler. **Fosfolipaz C, Gq proteinin α-subünitesi tarafından uyarılır** ve aktiflenir.
- Fosfolipaz C'nin substratı membrana bağlı bir fosfolipit olan **fosfatidil inozitol-4,5-bifosfattır** ve bu enzimin etkisi ile **inozitol trifosfat** (IP3) ve **diaçil gliserol** (DAG) adlı iki tane ürün ortaya çıkar.
- **İnozitol 1,4,5 trifosfat** (IP3), **endoplazmik retikulumdaki reseptörlere** bağlanıp **intrasellüler alana hızla kalsiyum salınımını sağlar**. İntrasellüler kalsiyum artışı, **kalsiyum-kalmodulin kompleksi oluşumuna** neden olur. Bu kompleks kısa süreli bir kimyasal sinyaldir. Hızla ikinci haberci olarak inaktif olan-1,4-bifosfat ve inozitol-1- fosfata defosforile olur.
- **Diaçilgliserol, protein kinaz C'yi uyarır. Protein kinaz C** maksimum aktivite için **kalsiyum iyonuna gereksinim** gösterir. **Diaçilgliserolün protein kinaz C'nin kalsiyum iyonuna olan afinitesini artırarak** etki gösterdiği düşünülmektedir. Bu iki mesajcı (inozitol 1,4,5 trifosfat ve DAG) sinerjist etki gösterir.

"Kalsiyum - inozitol trifosfat döngüsü" başlıklı şekile bakınız.



Kalsiyum - inozitol trifosfat döngüsü

9. Fosfolipaz C enzimi ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Eylül-2003)

A) Zarsal bir proteindir.
B) Aktive edilince, hücrede cAMP sentezini arttırır.
C) Hücrede sinyal iletiminde görev alır.
D) G proteinleri ile aktive edilir.
E) Fosfatidilinozitol difosfatı substrat olarak kullanır.

Doğru cevap: B

Soruda, fosfolipaz c'nin en önemli özelliklerinin bilinmesi istenmektedir. Soruya bakıldığında seçenekler itibariyle son derece kolay bir soru olduğu görülmektedir.

- Hücre zarında bulunan fosfolipaz C, G_q tarafından uyarılır.
- Fosfolipaz C, membran lipitlerinden **fosfatidilinozitol-4, 5-bifosfatı** substrat olarak kullanır ve İnozitol trifosfat ve diaçilgliserole parçalar. Her ikisi de ikincil habercidir.
- **Fosfolipaz C'nin cAMP ile hiçbir ilişkisi yoktur. Adenilat siklaz sistemindeki ikincil haberci cAMP'dir. Sitoplazmik enzim olan protein kinaz A'yı aktifler.**

10. Aşağıdaki ikincil mesajcılardan hangisi endoplazmik retikulumdan sitoplazmaya Ca^{+2} salınımını sağlar? (Eylül-2012)

A) cAMP
B) cGMP
C) IRS
D) DAG
E) IP3

Doğru cevap: E

Soruda, sekonder mesajcıların hücre içi etki mekanizmaları sorulmaktadır. Soruda, inositol trifosfatın en temel görevinin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **IP_3 (İnozitol trifosfat);** fosfolipaz C enzimi etkisiyle fosfatidilinozitol-4,5-bifosfatın parçalanması sonucu açığa çıkar. IP_3 **endoplazmik retikulum** gibi hücre içi kalsiyum depolarından **kalsiyum salınımı uyarır.** Kalsiyum hücre içinde kalmoduline bağlanarak kinazları aktive eder.
- **cAMP;** adenilat siklazın etkisiyle ATP'den elde edilir, **protein kinaz A'yı aktive** eder.
- **cGMP;** guanilat siklazın etkisiyle GTP'den oluşur, **protein kinaz G'yi aktive** eder.
- **IRS (insülin reseptör substratları);** tirozin kinazlar tarafından fosforillenerek aktive edilir. Fosforillenen IRS daha sonra diğer sinyal transdüksiyon proteinlerini aktive ederek insülinin hücre içi etkilerine yol açan bir seri olaylar başlatır.
- **DAG (diaçilgliserol);** fosfatidilinozitol-4,5-bifosfatın parçalanması ile açığa çıkar. Kalsiyum ile birlikte sinerjistik etkiye sahip olup, protein kinaz C'yi aktive eder.

11. G proteinlerine kenetlenmiş reseptörlerle Gqα aracılı sinyal iletiminde;

I. Protein kinaz C'nin aktifleşmesi
II. Gqα proteinine GTP bağlanması
III. Fosfolipaz C aktifleşmesi
IV. Sitozolde kalsiyum miktarının artması

olaylarının gelişme sırası aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 Orijinal)

A) II-III-IV-I
B) I-II-IV-III
C) II-I-III-IV
D) II-I-IV-III
E) I-II-III-IV

Doğru cevap: A

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> **Kalsiyum – inozitol trifosfat aracılı sinyal iletiminde aşağıdaki olaylardan hangisi görülmez?** (Nisan 2015 BENZERİ)
>
> A) Adenilat siklazın aktive olması
> B) Gq α proteinine GTP bağlanması
> C) Fosfolipaz C'nin aktifleşmesi
> D) Sitozolde kalsiyum miktarının artması
> E) Protein kinaz C'nin aktifleşmesi
>
> *Doğru cevap: A*

Gqα aracılı sinyal iletimiyle ilgili sorular zaman zaman gelebilmektedir. Bu sorunun amacı, ikincil haberci sistemde kullanılan Gq proteininin özelliklerinin bilinmesidir.

- **İkinci habercisi kalsiyum veya inositol trifosfat olan bazı hormonlar;**
  - ✓ Alfa -1- adrenerjik katekolaminler, antidiüretik hormon (ADH), asetilkolin (muskarinik), gastrin, gonadotropin salıcı hormon (GnRH), kolesistokinin ve oksitosindir.

1- Bu hormonlar Gq üzerinden fosfolipaz C'yi aktive ederler. **Fosfolipaz C, Gq proteinin α-subünitesi tarafından uyarılır** ve aktiflenir.

2- Fosfolipaz C'nin substratı membrana bağlı bir fosfolipit olan **fosfatidil inozitol-4,5-bifosfattır** ve bu enzimin etkisi ile **inozitol trifosfat** (IP3) ve **diaçil gliserol** (DAG) adlı iki tane ürün ortaya çıkar.

3- **İnozitol-1,4,5-trifosfat** (IP3), **endoplazmik retikulumdaki reseptörlere** bağlanıp **intrasellüler alana hızla kalsiyum salınımını sağlar.** İntrasellüler kalsiyum artışı, **kalsiyum-kalmodulin kompleksi oluşumuna** neden olur. Bu kompleks kısa süreli bir kimyasal sinyaldir. Hızla ikinci haberci olarak inaktif olan-1,4-bifosfat ve inozitol-1- fosfata defosforile olur.

4- **Diaçilgliserol, protein kinaz C'yi uyarır. Protein kinaz C** maksimum aktivite için **kalsiyum iyonuna gereksinim** gösterir. **Diaçilgliserolün protein kinaz C'nin kalsiyum iyonuna olan afinitesini artırarak** etki gösterdiği düşünülmektedir. Bu iki mesajcı (inozitol 1,4,5 trifosfat ve DAG) sinerjist etki gösterir.

12. Aşağıdaki proteinlerden hangisi uygun iyonu bağladığında hücre içinde bir grup protein kinazı aktive edebilir? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Kalmodulin
B) Hemoglobin
C) Kollajen
D) Aktin
E) Globulin

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki proteinlerden hangisi kalsiyumun hücre içi etkilerine aracılık eder? (Eylül-2014 BENZERİ)

A) Kalmodulin
B) Hemoglobin
C) Kollajen
D) Aktin
E) Globulin

Doğru cevap: A

Soruda, ikincil haberci sistemlerle ilgili temel bir bilgi sorgulanmaktadır.

- **Fosfatidilinozitol-4,5- bifosfat,** membranlarda **fosfolipaz C ile yıkıldığı zaman inozitol trifosfat** (IP_3) şekline **dönüşerek ikincil haberci** etkisi ortaya çıkar.
- **Kalsiyum / fosfatidil inozitol sistemi;**
  - ✓ Birçok nörotransmitter veya hormon fosfolipaz C olarak bilinen membrana bağlı fosfodiesterazı aktive ederek yanıt verirler.
  - ✓ Fosfolipaz C, adenilat siklaz benzeri membrana bağlı bir enzimdir.
  - ✓ **Fosfolipaz C, Gq proteinin α-subüniti tarafında uyarılır** ve aktiflenir.
  - ✓ Fosfolipaz C'nin substratı membrana bağlı bir fosfolipit olan **fosfatidilinozitol-4,5-bifosfattır** ve bu enzimin etkisi ile **inozitol trifosfat** (IP_3) ve **diaçil gliserol** (DAG) adlı iki tane ürün ortaya çıkar.
  - ✓ **İnozitol 1,4,5 trifosfat (IP_3):** Bu madde **endoplazmik retikulumdaki reseptörlere** bağlanıp **intrasellüler alana** hızla **Ca^{++} salınımını sağlar.** İntrasellüler **Ca^{++} artışı kalsiyum-kalmodulin kompleksi oluşumuna** neden olur.
  - ✓ Bu kompleks kısa süreli bir kimyasal sinyaldir.
  - ✓ **Diaçilgliserol, protein kinaz C'yi uyarır.**
  - ✓ **Protein kinaz C** maksimum aktivite için **kalsiyuma gereksinim** gösterir. **Diaçilgliserolün protein kinaz C'nin kalsiyuma olan afinitesini artırarak** etki gösterdiği düşünülmektedir. Bu iki mesajcı (inozitol-1,4,5-trifosfat ve DAG) sinerjist etki gösterir.
  - ✓ **Kalsiyum**, tüm **intrasellüler etkilerini Ca^{++} bağlayıcı protein** olan **kalmodulin** ile sağlar.
  - ✓ **Kalmodulin, troponin C** (iskelet ve kalp kasında kasılma işleminde Ca^{++} etkisine aracılık eden) ile yapısal benzerlik gösterir. **4 kalsiyum iyonu, kalmodulin** ile bağlanınca yapısal değişiklik ortaya çıkar ve **uyarılmış kalsiyum-kalmodulin kompleksi,** büyük kısmı enzim olan proteinleri uyarır.

13. Kolerada, ince bağırsaktan izotonik sıvı sekresyonunun artmasının biyokimyasal nedeni aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2006)

A) Adenilat siklazın inhibisyonu
B) Protein kinaz C'nin aktivasyonu
C) Guanilat siklazın aktivasyonu
D) Hücre içi cAMP artışı
E) Diaçilgliserolün artışı

Doğru cevap: D

Soruda, kolera toksininin neden olduğu diyarenin mekanizmasının bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Kolera toksini** Gs - alfa subünitesine aktif durumda iken ADP ribozun bağlanmasını ve GTPaz etkisinin bloke edilmesine neden olur.
- Böylece istirahat fazına geçemeyen Gs - alfa subüniti adenilat siklazın sürekli aktive olmasına ve cAMP artışına neden olur.
- Üretilen **cAMP bağırsak hücrelerine sodyumun aktif transportunu önler,** sonuçta **bağırsak lümeninde su toplanır ve şiddetli diyare** gelişir.

14. Kolera ve boğmaca toksinleri hangi tip enzim aktivitesine sahiptir? (Nisan-2008, Mayıs-2011)

A) ADP-ribozil transferaz
B) Asetil transferaz
C) Metil transferaz
D) Protein kinaz
E) Fosfoprotein fosfataz

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, kolera ve boğmaca toksinlerinin etki mekanizmasının bilinmesidir.

- **Kolera ve boğmaca toksinlerinin, ADP- ribozil transferaz aktiviteleri vardır.**
- **Kolera toksini** Gs- alfa subünitine aktif durumda iken ADP- ribozun bağlanmasını, böylece GTP'az etkisinin bloke edilmesine neden olur.
- İstirahat fazına geçemeyen Gs-α subüniti, adenilat siklazın sürekli aktive olmasına ve cAMP artışına neden olur. Bunun neticesinde bağırsaklardan sıvı ve elektrolit kaybı meydana gelir.
- Gi proteinlerinin alfa subüniti aktive olduğu zaman adenilat siklazı inhibe ederek cAMP'yi azaltır.
- **Pertusis toksini Gi -α subünitine ADP-ribozun bağlanmasını sağlar böylece Gi- subüniti aktive olamaz.** Bu durumda adenilat siklaz ters bir etki ile aktive olur, bu da cAMP'nin artmasına sebep olur. Boğulma tarzı öksürüğün sebebi bronşlarda cAMP etkisi ile artan sekresyonlardır.

15. Bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan lityumun etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2006)

A) Protein kinaz A'nın inhibe edilmesi
B) Protein kinaz C'nın inhibe edilmesi
C) Kalsiyum kanallarının inhibe edilmesi
D) Potasyum kanallarının aktive edilmesi
E) İnozitol trifosfat döngüsünün inhibe edilmesi

Doğru cevap: E

Biyokimya açısından Nisan-2006 sınavının en zor sorusudur.

- Biyokimya textbooklarında bu konuyla ilgili bir bilgi bulunmamaktadır. Farmakoloji textbooklarından olan Goodman- Gillmann'da lityumun IP3 döngüsünü inhibe ederek etki ettiği belirtilmektedir. Manik depresif hastalıkta **uzun süreli lityum kullanılması sonradan kazanılmış nefrojenik diabetes insipitusun** görülmesine neden olur.

16. Nitrik oksit aşağıdaki amino asitlerin hangisinden sentezlenir? (Eylül-2000)

A) Arjinin **B)** Prolin
C) Glutamin **D)** Aspartat
E) Glisin

Doğru cevap: A

Soruda, nitrik oksit ile ilgili en temel bilginin bilinmesinin istendiği çok kolay bir sorudur.

- **Nitrik Oksit (NO);**
  - ✓ Lipofilik özelliğinden dolayı reseptöre bağımlı olmadan membranlardan kolayca difüze olabilen, kimyasal yapı açısından stabil olmayan oldukça aktif bir moleküldür.
  - ✓ Bilinen **en düşük moleküler ağırlıklı biyoaktif üründür.**
  - ✓ 3-5 saniye gibi çok kısa bir yarı ömre sahiptir.
  - ✓ Sitokrom p450 benzeri bir enzim olan **nitrik oksit (NO) sentaz** enzimi tarafından **L- arjinin**den sentezlenir.
  - ✓ NO etkilerini; Atriyal Natriüretik Peptit (ANP), Brain Natriüretik Peptit (BNP) gibi **cGMP** aracılığı ile gösterir.

17. Aşağıdakilerden hangisi nitrik oksitin özelliklerinden değildir? (Nisan-2002)

A) Beyinde bir nörotransmitter görevini yapma
B) Trombosit agregasyonunu stimüle etme
C) Vazodilatasyona yol açma
D) Makrofajların bakterisidal etkilerine aracılık etme
E) İskelet kasında gevşemeye yol açma

Doğru cevap: B

Soruda, nitrik oksitin görevlerinin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Nitrik oksit (NO);**
  - ✓ Endotel kaynaklı gevşetici faktördür.
  - ✓ Etkisini cGMP ile gösterir.
  - ✓ cGMP bağımlı protein kinaz (protein kinaz G) aktivasyonu spesifik kas proteinlerinin fosforilasyonuna neden olur.
  - ✓ NO aynı zamanda **trombosit agregasyonunu** ve **adhezyonunu inhibe** eder, sinir sisteminde haberci molekül olarak işlev görür.
  - ✓ **NO'in biyolojik etkileri:**
    - Vasküler düz kas relaksasyonu ile **vazodilatatör** etkili
    - **Trombosit adezyon ve agregasyonunda inhibisyon**
    - tPA (doku plazminojen aktivatör) artışı ile **fibrinolitik** etki
    - İmmunomodülatör etki
    - **Lökosit adezyonunun inhibisyonu**
    - **Antimikrobiyal** (sitotoksik)
    - **Antitümör** (sitostatik) etki

18. Aşağıdakilerden hangisi, etkisini cGMP aracılığıyla gösterir? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Gastrin **B)** Retinoik asit
C) Lipotropin **D)** Adiponektin
E) Nitrik oksit

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Nitrik oksit (NO) reseptörünün tipi ve oluşturduğu ikinci haberci molekül aşağıdakilerden hangisinde birlikte verilmiştir?** (Eylül-2008, Eylül-2014 BENZERİ)
>
> A) G proteinine bağlı reseptör – cAMP
> B) G proteinine bağlı reseptör – Kalsiyum
> C) Plazma zarına yerleşik guanilat siklaz – cGMP
> D) Sitoplazmik guanilat siklaz – cGMP
> E) Plazma zarına yerleşik tirozin kinaz – PIP3
>
> *Doğru cevap: D*

Sorunun amacı ikincil habercil olarak cGMP kullanan moleküllerin bilinmesi. Daha önceki TUS sınavlarında benzer sorular çıkmıştır.

- **Nitrik oksit (NO):** Çok kısa bir yarı ömre sahip olan, lipofilik özelliğinden dolayı membranlardan kolayca difüze olabilir. **En düşük moleküler ağırlıklı** biyoaktif üründür. Sitokrom p450 benzeri bir enzim olan **NO sentaz enzimi tarafından L-arjininden** sentezlenir.
  - ***Nitrik oksit, atriyal natriüretik peptit (ANP), brain natriüretik peptid (BNP), prostoglandin F2α gibi etkilerini cGMP*** *aracılığı ile gösterir.*
- **Gastrin: Proteinlerin** sindirimi midede başlar. Besinlerin **mideye geçişi ile** beraber ilk olarak **"Gastrin" salınır.** Gastrin midede en fazla antral mukozada bulunan **G hücrelerince** sentezlenir ve depolanır Gastrin;
  - ✓ **Mide asit** sekresyonunu
  - ✓ **Pepsinojen** sekresyonunu
  - ✓ **İntrensek faktör** salınımını **uyarır.**
  - ✓ Ayrıca **mide motilitesini, mukozal gelişimi** ve **mide kan akımını** da artırmaktadır.
  - ✓ Aynı zaman da gastrine yanıt olarak mide kan akımı ve hareketleri de artmaktadır.
- **Retinoik asit:** Retinalin oksidasyonuyla oluşan **asit türevidir.** Retinoik asit vücutta indirgenemez ve bu yüzden retinal ya da retinole dönüşemez. Retinoik asit, **epitel dokusu için gerekli** olan A vitamini formudur. Retinoik asit etki açısından steroit hormonlar ve D vitaminine benzer. **Hücre içi reseptörlere bağlanır.**

- **β-Lipotropin: ACTH, MSH ve endorfinler gibi Pro-Opiomelanokortin (POMC)** peptit ailesindendir. **β-LPH** lipoliz ve yağ asitlerinin mobilizasyonuna yol açar.
- **Adiponektin: Adipoz doku tarafından sentezlenir.** Bir plazma proteinidir. **Adiponektinin** endoteliyal hücrelere direkt etki göstererek **anti-aterojenik** olarak rol oynadığı gösterilmiştir. Adiponektin fagositoz aktivitesini, makrofajlardan TNFα salınımını ve makrofajların köpük hücrelerine transformasyonunu supresse etmektedir.

19. Aşağıdakilerden hangisi atrial natriüretik faktör ve nitrik oksit reseptörlerinin ortak özelliğidir? (Eylül- 2007)

A) Hücre zarında bulunurlar.
B) Sitozolde bulunurlar.
C) Adenilat siklaz aktivitesine sahiptirler.
D) Guanilat siklaz aktivasyonuna neden olurlar.
E) Tirozin kinaz aktivitesine sahiptirler.

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, guanilat siklaz sistemini kullanan hormonların bilinmesidir.

- **Atriyal natriüretik faktör, brain natriüretik faktör** ve **nitrik oksit** guanilat siklaz aktivasyonuna neden olur ve ikinci haberci olarak **cGMP**' yi kullanırlar.

20. Aşağıdaki hormonlardan hangisi, plazma zarındaki reseptörüne bağlanması durumunda enzim gibi davranır? (Eylül-2005)

A) Glukagon
B) Adrenalin
C) Atrial natriüretik faktör
D) Steroit hormon
E) Tiroit hormon

Doğru cevap: C

Membrana bağlı guanilat siklaz enzimi reseptörünün yapısal bir parçası olduğundan, yapısal olarak tirozin spesifik protein kinazlara benzer. Hormon reseptöre birleştikten sonra guanilat siklaz reseptörün bileşeni olduğu için direkt olarak aktiflenir.

- **Glukagon** ve **adrenalinin** ikincil haberci sistemi **adenilat siklaz** sistemidir.
- Bu iki hormon direkt olarak adenilat siklazı aktive edemez.
- Bu hormonlar reseptörlerine bağlandıktan sonra Gs proteini aracılığı ile adenilat siklazı aktifler.
- Steroit hormonlar ve tiroit hormonlarının reseptörleri direkt hücre içindedir ve etkilerini reseptör hormon kompleksi şeklinde gösterirler. Çeşitli proteinlerin sentezini hızlandırırlar.
- **Atrial natriüretik faktörün** reseptörü **membrana bağlı guanilat siklazdır.** Membrana bağlı guanilat siklaz enzimi reseptörünün yapısal bir parçası olduğundan, yapısal olarak tirozin spesifik protein kinazlara benzer. Bu nedenle **hormon reseptöre birleştikten sonra guanilat siklaz** reseptörün bileşeni olduğu için **direkt olarak aktiflenir. Sistemde G proteini kullanılmaz.**

21. Bir hormonal sinyal iletimi sırasında, G proteinleri bağımlı olarak aktive edilen adenilat siklaz nasıl deaktive edilir? (Aralık-2010)

A) GTP bağlanmasıyla
B) GDP'nin GTP ile yer değiştirmesiyle
C) β ve γ alt birimlerinin disosiyasyonuyla
D) Gα tarafından GTP hidroliziyle
E) G proteinlerinin reseptöre bağlanmasıyla

Doğru cevap: D

Soruda, G proteininin önemli bir özelliği, yani G-alfa'nın GTPaz aktivitesi olmadığının bilinmesi amaçlanmıştır.

- **G protein;**
  - ✓ Hücre membranının iç kısmına yerleşmiş olan ve **α, β, γ** olmak üzere **üç tane** subüniti olan bir proteindir.
  - ✓ G proteinin inaktif şeklinde (dinlenim halinde) α-subüniti GDP'li haldedir.
  - ✓ **G proteini aktiflenirken α-subünit** yapısında bulunan **GDP'yi bırakır ve sitozolden GTP alarak aktiflenir.**
  - ✓ **Aktiflenen α-subüniti ayrılır,** β ve γ subünitlerini reseptöre bağlı olarak bırakır ve zar boyunca hareket ederek membrana bağlı bir enzim olan **adenilat siklazı aktifler.**
  - ✓ **α-subüniti** aynı zamanda **GTPaz** aktivitesi de taşır ve **hormonal uyarı kesilince** kendi üzerinde bulunan **GTP'yi GTPaz ile parçalayarak** GDP haline çevirir ve eski **dinlenim haline** döner.

22. Sinyal iletiminde, bir molekülün çok sayıda molekülü aktive etmesi ve bu yolla her aşamada aktifleşen molekül sayısının katlanarak artması olayına ne ad verilir? (Eylül-2007)

A) Özgüllük
B) Amplifikasyon
C) Kooperativite
D) Desensitizasyon
E) İntegrasyon

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, hormonların etki mekanizmaları ile ilgili bazı terminolojilerin bilinmesidir.

- cAMP, cGMP ve kalsiyum inozitol trifosfat gibi ikincil haberciler, etkilerinin büyük kısmını protein kinazlar üzerinden gösterirler.
- **Tek bir protein kinazın aktivasyonu her seferinde katlanarak milyonlarca enzimi aktive** edebilmektedir. Buna **amplifikasyon** denilmektedir.
  - ✓ **Örnek;** glikojenolizle ilgili bir örnek verirsek, bir adet epinefrin hormonu reseptörüne bağlandığında, bir adet adenilat siklazı aktive etmektedir. Bir adet adenilat siklazın aktivasyonu ise yüz adet cAMP üretimini sağlamaktadır. Yüz adet cAMP, yüz adet protein kinaz A'yı aktive eder. Bundan sonra her basamak olayı x100 misli ile katlayarak arttırmaktadır. Yüz adet protein kinaz A, 10.000 adet glikojen fosforilaz kinazı uyarır. 10.000 adet fosforilaz kinaz 1.000.000 adet glikojen fosforilaz enzimini

aktive eder. En sonunda 1.000.000 adet aktif glikojen fosforilazın her biri, glikojenden yüzer adet glukoz 1- fosfat açığa çıkarır. Sonuç olarak bir adet epinefrin molekülünün reseptörünebağlanması ile glikojenden yaklaşık 100.000.000 adet glukoz 1- fosfat açığa çıkar.

- **Desensitizasyon, transmitterin uzun süreli varlığı ile ortaya çıkan bir inaktivasyon** şeklidir. Bu durum deneysel olarak uzun süre Asetil kolin uygulaması sonucunda Asetil kolin reseptöründen elde edilen akımın birkaç saniyede azalması ile de gösterilmiştir.
- **İntegrasyon,** bir reaksiyonu aktive eden reseptör (veya durum) ile, inhibe eden reseptör aynı anda uyarılırsa net sonuç reaksiyon denge halinde olur ve herhangi bir etki olmaz.
  - ✓ **Örnek;** 2,3- bifosfogliserat artışı, hemoglobin oksijen disosiyasyon eğrisini sağa kaydıran bir durumdur. Asidoz da, eğriyi sağa kaydıran bir durumdur. Ancak diyabetik keto asidozda dokular glukagonun etkisi altında olduğundan, glikolizin bir yan ürünü olan 2,3-bifosfogliserat üretilemediği için azalır ve eğri sola gitmeye çalışır. Bir yandan da asidoz olduğu için eğri sağa gitmeye çalışır. Net sonuç hemoglobin oksijen dissosiyasyon eğrisi ne sağa ne de sola gidemez ve olduğu yerde kalır.
- **Özgüllük, reseptörün aktif bölgesi sadece kendi substratına özel** olduğu için, aktif bölge dolu iken yapısal benzeri başka bir molekül gelse bile bağlanamaz.
- **Kooperativite, bir proteindeki aktif bölgelerden birine tek bir molekülün bağlanması ile diğer bölgelerin ilgisinin artmasıdır.** Örnek; toplam dört adet oksijen taşıyabilen hemog- lobin yapısına, ilk oksijenin bağlanmasıyla birlikte, sonuncu oksijenin bağlanması 300 kat daha kolaylaşmaktadır.

HORMONLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE ETKİ MEKANİZMASI

1. Aşağıdaki hormonlardan hangisi preprohormon olarak sentezlenmez? (Nisan-2007)

A) İnsülin
B) Melanosit uyarıcı hormon
C) Parathormon
D) Katekolaminler
E) Angiotensin II

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, katekolaminlerin direkt aktif sentezlendiklerinin bilinmesidir.

- **Katekolaminler (dopamin, norepinefrin ve epinefrin);**
  - ✓ **Adrenal medullada** kromafin hücrelerde **tirozinden** sentezlenir.
  - ✓ Katekolaminler, **hazır aktif hormonlar şeklinde sentezlenir ve sekresyon granüllerinde depolanırlar.**
- **Polipeptit yapıdaki** hormonların (örnek; insülin, melanosit uyarıcı hormon, parathormon, anjiyotensin II) birçoğu **preprohormon olarak sentezlenirler.**

2. Aşağıdakilerden hangisinin yapımı için ribozoma ihtiyaç vardır? (Nisan-2001, Nisan-2009)

A) Cinsiyet steroitleri
B) Glukokortikoitler
C) Melatonin
D) Mineralokortikoitler
E) Prolaktin

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, hangi hormonların sentezinin ribozomal aktiviteye ihtiyaç duymadığının bilinmesidir. İleride tekrardan soru sorulmaya aday olan bir soru başlığıdır.

- **Hipofiz ön lob hormonları** 3 gruptur.
  - ✓ **Somatotropin ailesi;** growth hormon (GH), prolaktin (PRL)
  - ✓ **Glikoprotein hormon grup;** FSH, LH, TSH,
  - ✓ **Proopiomelanokortin peptid ailesi;** ACTH, LPH, MSH, Endorfinler
- **Prolaktin gibi hipofiz hormonları, peptit yapıda** olup, sentezleri için **ribozoma ihtiyaç vardır.**
- **Mineralokortikoitler, glukokortikoitler** ve **cinsiyet steroitleri** kolesterolden sentezlenen steroit yapılı hormonlardır. Ribozoma ihtiyaç duymazlar. Bu tip hormonlar, kolesterolden sit p450 monooksijenaz enzim kompleksleri sayesinde, düz endoplazmik retikulum ve mitokondride sentezlenirler.
- **Bir** veya **birkaç amino asitten meydana gelen amino asit türevi hormonlar, sentez için ribozoma ihtiyaç duymazlar. Melatonin** pineal bezden salgılanır ve triptofandan sentezlenen bir hormondur. Dolayısı ile sentezi için ribozoma ihtiyaç duyulmaz.

"Amino asitlerden sentezlenen önemli bileşikler" başlıklı tabloya bakınız.

3. Aşağıdakilerden hangisi steroit hormonların özelliklerinden biri değildir? (Eylül-2003)

A) Sudaki çözünürlüklerinin az olması
B) Protein yapıdaki hormonlara göre daha uzun ömürlü olmaları
C) Taşıyıcı proteinlere bağlı olarak taşınmaları
D) Biyolojik zarları geçebilmeleri
E) Etki göstermeleri için, hücre içi haberci moleküllerin gerekmesi

Doğru cevap: E

Soruda, steroit yapılı hormonların hücre içi reseptör sistemini kullandıklarının ve hücre içi reseptör sistemini kullanan hormonların sekonder habercilere ihtiyaç duymadığının bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Hormonlar **yağda (grup 1)** ve **suda çözünen (grup 2)** hormonlar olarak sınıflandırılabilir.

Amino asitlerden sentezlenen önemli bileşikler		
Madde	**Prekürsörü**	**Görevi**
Katekolaminler	Tirozin	Nörotransmitter, hormon
Melanin	Tirozin	Pigment
Tiroksin	Tirozin	Hormon
GABA	Glutamat	İnhibitör nörotransmitter
Melatonin	Triptofan	Hormon
Seratonin	Triptofan	Vazokonstriktör
NAD	Triptofan	Koenzim
Histamin	Histidin	Vazodilatatör
Glutatyon GSH	Glutamat + Sistein + Glisin	Antioksidan
Kreatin-fosfat	Glisin + Arjinin + SAM + ATP	Kaslarda ATP deposu
Spermidin-Spermin	Ornitin + SAM	Membran, nükleik asit vb. poliamin
Putressin	Ornitinden dekarboksilasyonla	Putressin, spermin ve spermidin poliaminler olup hücre proliferasyon göstergeleridir
Karnozin-anserin	Histidin + Alanin = Karnozin Karnozin + SAM = Anserin	Kaslarda?, karnozin koku alma
Porfirin	Süksinil-KoA + Glisin	Hem yapısında
Homokarnozin	Histidin + GABA	Beyinde nörotransmiter
Pürin bazları	Glisin+Glutamin+Aspartat+ THF+ CO_2	Nükleotit yapısında
Pirimidin bazları	Glutamin+Aspartat	Nükleotit yapısında
Karnitin	Metiyonin + Lizin	Yağ asitlerini sitozolden mitokondriye taşınması

NOT: Bu tablo yer alan amino asit türevi bileşikler RİBOZOMDA SENTEZLENMEZ !!!

- Yağda çözünen hormonlar arasında steroit, tiroit hormonlar ve 1-25 diOH-kolekalsiferol gibi örnekler bulunurken, suda çözünen hormonlar arasında katekolaminler, küçük peptitler, protein ve glikoprotein yapısındaki hormonlar bulunur.
- Tablodan da görüleceği üzere **steroit hormonlar gibi, grup 1 yağda eriyen hormonlar ikincil haberciye ihtiyaç duymazlar.**

Hormon sınıflarının genel özellikleri		
	GRUP I	**GRUP II**
	Steroitler, iyodotironinler, kalsitriol, retinoik asit	Polipeptitler, proteinler, glikoproteinler, katekolamin
Çözünürlük	Lipofilik	Hidrofilik
Transport proteinleri	Evet	Hayır
Plazma yarı ömrü	Uzun (saatlerden günlere)	Kısa (dakikalar)
Reseptör	İntrasellüler	Plazma membranı
Mediatör	Reseptör-hormon kompleksi	cAMP, cGMP, Ca^{+2}, inozitol trifosfat sistemi, kinaz kaskadları vb.

4. Steroit yapı <u>içermeyen</u> hormon aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1992)

A) Aldosteron
B) Östrojen
C) Progesteron
D) Testosteron
E) Anti diüretik hormon

Doğru cevap: E

Hücre içi reseptör sistemini kullanan steroit yapılı hormonların bilinmesi amaçlanmıştır.

- Kolesterol beş sınıf steroit hormonun öncül maddesidir;
  - ✓ Glukokortikoitler, Mineralokortikoitler, Androjenler, Östrojenler, Progestinler
- **ADH,** dokuz amino asitten oluşan ve suda çözünen bir hormondur. Hipotalamusta **supraoptik nükleusta** sentezlenir ve aksoplazmik akım ile dolaşıma salınacağı arka hipofiz sinir uçlarına gelir. **Nörofizin II** adı verilen bir proteinle dolaşıma salınır ve 2-4 dakikalık bir plazma yarı ömrü vardır.

5. Aşağıdakilerden hangisi peptit hormon yapısında değildir? (Eylül-2001)

A) Vazopressin
B) Kortizol
C) İnsulin
D) Glukagon
E) Prolaktin

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, kortizolün steroit yapılı bir hormon olduğunun bilinmesidir.

- **Kortizol, glukokortikoitlere bir örnek olup,** kolesterolden sentezlenen steroit yapılı hormonlara bir örnektir.

6. Aşağıdaki hormonlardan hangisinin yarı ömrü en uzundur? (Eylül- 1998)

A) Glukagon
B) İnsülin
C) Tiroksin
D) Adrenalin
E) ACTH

Doğru cevap: C

Bu soruya ilk bakıldığında, sanki birçok hormonun yarılanma ömrünü bilmek gerekiyormuş gibi algılanabilir. Ancak soru mantık olarak çok daha basittir.

- **Glukagon, insülin, adrenalin ve ACTH suda çözünen** hormonlar olup, **etki süreleri kısadır.**
- **Tiroksin** ise **yağda çözünen bir hormon olup etki süresi uzundur.** T4'ün plazma yarı ömrü 6, 5 gün, T3'ün yarılanma ömrü ise daha kısa olup yaklaşık 1, 5 gündür.

7. Hücre membranlarından geçerken taşıyıcı kullanmayan aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1998)

A) Amino asit
B) Glukoz
C) Steroitler
D) ADP
E) NADP

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, hücre içi reseptör sistemini kullanan hormonların hücre membranından taşıyıcıya ihtiyaç duymadan geçtiklerinin bilinmesidir.

- **Steroit hormonlar** sentez bölgelerinden hedef organlara kan yoluyla taşınır. Hidrofobik özelliklerinden dolayı bir plazma proteini ile bağlanmalıdır. Steroitler, lipofilik oldukları için hücre membranından, herhangi bir taşıyıcıya ihtiyaç duymadan, kolayca geçerler. Bu tip hormonların reseptörü hücre içindedir.

8. Aşağıdaki hormonlardan hangisi hücre yüzeyi reseptörüne bağlanarak etki gösterir? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Tiroksin
B) Östradiol
C) Testosteron
D) Tiroit stimülan hormon
E) Progesteron

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki hormonlardan hangisi hücre içi reseptöre bağlanarak etkinlik gösterir? (Eylül-1989, Nisan-1996, Nisan-2005, Nisan-2000, Nisan-2012, Eylül-2013 BENZERİ)

A) Kortizol
B) Glukagon
C) Somatostatin
D) Parathormon
E) Kalsitonin

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, yağda çözünen hormonlar ile suda çözünen hormonların reseptörleri ile ilgili en temel farklarının bilinmesidir. Hormon gruplarının etki mekanizmasına göre karşılaştırılması TUS'da sevilen konulardan biri olup sık sık sorgulanmaktadır. Bu soruda, diğer dört seçeneğe bakıldığında bu hormonların hücre içi reseptör sistemini kullanan hormonlar olduğu görülmektedir. Farklı bir yaklaşım tarzıyla bakıldığında aslında bu soruda hücre içi reseptör sistemini kullanan hormonların sorgulandığı söylenebilir.

- Alttaki sınıflamadan da görüleceği üzere **reseptörü hücre içinde olan hormonlar;**
  - ✓ **Steroit hormonlar, tiroit hormonları, kalsitriol** ve **retinoik asit** bulunmaktadır.
- Yukarıda verilen seçeneklerde yer alan **kortizol bir steroit hormon olup reseptörü hücre içerisindedir.**

HORMONLARIN ETKİ MEKANİZMALARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI

I. Reseptörü Hücre İçinde Olan Hormonlar:

- Androjenler
- Kalsitriol 1,25[OH]-D3
- Östrojenler
- Glukokortikoitler
- Mineralokortikoitler
- Progestinler
- Retinoik asit
- Tiroit hormonları(T_3 ve T_4)

II. Hücre yüzey reseptörlerine bağlanan hormonlar:

A. İkincil Habercisi cAMP (Gs) Olanlar:

- β-Adrenerjik katekolaminler
- Adrenokortikotropik hormon (ACTH)
- Antidiüretik hormon (ADH)
- Follikül uyarıcı hormon (FSH)
- Glukagon
- Kalsitonin
- Koriyonik gonadotropin, insan (hCG)
- Kortikotropin salıcı hormon (CRH)
- Lipotropin (LPH)
- Lüteinleştirici hormon (LH)
- Melanosit uyarıcı hormon (MSH)
- Paratiroit hormonu (PTH)
- Tiroit uyarıcı hormon (TSH)

Hormon Metabolizması

Adenilat Siklaz İnhibisyonu Yapanlar (Gi):
- α2-Adrenerjik reseptörler
- Anjiotensin II
- Asetilkolin
- Somatostatin
- Opiyoitler

9. Aşağıdaki hormonlardan hangisi nükleer reseptör aracılığıyla etki gösterir? (Nisan 2016 Orijinal)

A) İnsülin B) Norepinefrin
C) Glukagon D) Tiroit hormonu
E) ACTH

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki hormonların hangisinin reseptörü hücre çekirdeğindedir? (Eylül-1992, Nisan-1994, Nisan-2016 BENZERİ)

A) İnsülin
B) Glukagon
C) T3
D) Gastrin
E) Somatostatin

Doğru cevap: C

Bu soruda hormonların etki mekanizmaları ile ilgili çok temel bir bilgi sorgulanmaktadır. Bu soruda hücre içi reseptör sistemini kullanan hormonları bilmek doğru seçeneğe ulaşmak için yeterlidir.

- **Tiroit hormonlarına** ait reseptörler **hücre çekirdeğinde** bulunur. T3 bu reseptörlere bağlanınca hücre metabolizmasını düzenleyen proteinlerin sentezi için bunları kodlayan mesajcı RNA'nın transkripsiyonu başlar. Tiroit hormonları normal büyüme ve gelişme için gereklidir.
- **İnsülin**, EGF ve IGF-I **hücre yüzeyindeki** reseptörlerinde **intrensek tirozin kinaz** aktivitesi bulunur. **Bu hormonların** reseptörlerine bağlanması ile beta subünitlerindeki tirozin artıkları **kendi kendine** fosforile olur **(otofosforilasyon).** Daha sonra **fosforillenen reseptör, bir kinaz gibi davranarak,** insülin reseptör substratları (IRS I-IV) olarak bilinen **bir grup hücre içi proteini fosforiller.** Fosforillenen **IRS'ler** daha sonra **diğer sinyal transdüksiyon proteinlerini aktive ederek** insülin'in hücre içi etkilerine yol açan **bir seri olaylar başlatır.**
- **β-Adrenerjik katekolaminler, adrenokortikotropik hormon (ACTH)** ve **glukagon** hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanarak ikinci haberci olarak adenilat siklaz sistemini (Gs) kullanmaktadır.

10. Yağ dokusu tarafından sentezlenen, nöropeptit Y sentezini baskılayarak yiyecek tüketiminin kontrolünde rol alan protein molekülü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2008)

A) Melanosit uyarıcı hormon B) Leptin
C) Pro-opiomelanokortin D) Termogenin
E) Ghrelin

Doğru cevap: B

Soruda, iştah kontrolünde görevli hormonların bilinmesi istenmektedir.

- Kilo arttığında veya pozitif enerji dengesi oluştuğunda **insülin** ve **yağ dokusundan salgılanan leptin** düzeyi **artar.** Bu hormonlar, **nöropeptit Y ve AgRP** sinirlerinin çalışmasını azaltarak, baskılamaktadır. Sonuç olarak **leptin nöropeptit Y molekülünü inhibe ederek yeme davranışını** ve **iştahı azalmaktadır.**
- Kilo azaldığında insülin ve leptin düzeyi azalmakta dolayısı ile Nöropeptit Y ve Agoutirelated peptid (AgRP) **aktive olmakta** böylece iştah artmaktadır.
- Beynimizdeki hipotalamusta **arkuat nükleusta** bulunan ve enerji dengesini düzenleyen en önemli iki hormon grubu iştah artıran **nöropeptit Y** ve **agoutirelated peptid (AgRP)** ile iştahı azaltan **POMC / CART (melanokortin)** hormonlarıdır.
- **MSH,** melanokortin peptit ailesindendir. İştahı ciddi bir şekilde azaltır, ancak nöropeptid Y üzerinden etki etmez.
- **Termogenin,** bazı hayvanlarda kahverengi yağ dokusunda bulunur. Ayırıcılar arasında sayılır ve hayvanların ısınmasında rol oynar.
- **Ghrelin, mideden salgılanır** ve nöropeptit Y'yi uyararak **iştahı artırır.**

11. Obez ve diyabetik hastalarda kandaki düzeyi azalan, hipotalamusta besin alımını uyaran, insüline duyarlılığı artırıcı ve inflamasyon cevabını baskılayıcı özellikleri de olan hormon aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan- 2012)

A) Ghrelin
B) Leptin
C) Nöropeptit Y
D) Adiponektin
E) Kolesistokinin

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, antiaterojenik etkileri olan adiponektin ile ilgili bilgilerin bilinmesidir.

- **Adiponektin;**
  - ✓ **Adipoz doku** tarafından sentezlenir.
  - ✓ Endoteliyal hücrelere direkt etki göstererek **anti-aterojenik** olarak rol oynadığı gösterilmiştir.
  - ✓ Yine yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin **obesite, tip II diyabet** ve **koroner arter hastalıklarında düşük olduğu** tespit edilmiştir.
  - ✓ **Fagositoz aktivitesini, makrofajlardan TNFα salınımını** ve **makrofajların köpük hücrelerine transformasyonunu suprese** etmektedir.
  - ✓ Sonuç olarak **diyabet, damar sertliği** ve **yüksek kan basıncına karşı koruyucu etkisi** vardır.
- **Ghrelin;**
  - ✓ **Mideden** salgılanan, **yemek öncesi** kanda hızla yükselen ve **iştahı artıran hormondur.**
  - ✓ Yemek yendikten sonra kan düzeyi hızla düşer.

- **Leptin;**
  - ✓ **Yağ dokusundan** dolaşıma salınır ve adipoz dokunun **merkezi sinir sistemine sinyali** olarak kabul edilir.
  - ✓ Özgül hipotalamik alanlara etkileyerek beden ağırlığı, enerji harcaması ve iştahı düzenler.
  - ✓ Leptin genindeki bir **mutasyon obesiteye** neden olmaktadır.
  - ✓ **Primer fizyolojik fonksiyonu vücut yağını korumaktır.**
  - ✓ Serum ve adipoz dokudaki azalmış seviye beyindeki enerji defisiti bulunduğuna işaret etmektedir.
- **Nöropeptit Y;**
  - ✓ **Kilo arttığında** veya **pozitif enerji dengesi** oluştuğunda **insülin** ve **leptin düzeyi artar.**
  - ✓ Bu hormonlar beynimizin hipotalamus bölgesindeki iştahı artıran NPY/AGRP sinirlerinin çalışmasını azaltırken, melanokortinler denen ve iştahı azaltan POMC / CART ve alfa-MSH sinirlerinin çalışmasını artırırlar ve sonuçta **iştahı azaltırlar.**
  - ✓ **Kilo azlığında** veya **negatif enerji** durumunda ise insülin ve leptin düzeylerinde azalma olur.
  - ✓ **NPY / AGRP aktive** olarak iştah artar. **Ghrelin** de NPY'yi uyararak **iştahı artırır.**
- **Kolesistokinin;**
  - ✓ Bağırsaklardan salgılanan **kolesistokinin** yemek sırasında salgılanır ve kısa sürede **doygunluk hissi** oluşturarak **yemeyi sonlandırır.**

12. Epinefrinin sinyal iletim mekanizmasında aşağıdaki moleküllerden hangisi yer almaz? (Nisan-2013)

A) Janus kinaz
B) Heterotrimerik G proteini
C) Uyarıcı GSα-GTP
D) Adenilil siklaz
E) Beta-adrenerjik reseptör

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, Gs protein üzerinden adenilat siklazı aktive ederek etki eden en önemli hormonlardan bir tanesi olan epinefrinin temel etki mekanizmalarının bilinmesidir.

- **Adenilat siklaz sistemi:**
  - ✓ Epinefrin β-adrenerjik reseptörler üzerinden etkisini gösteren bir hormondur.
  - ✓ Epinefrin veya glukagon gibi hormonların **membran reseptörleri uyarması** ile **adenilat siklaz aktivitesinde** bir **artma olur.**
  - ✓ Adenilat siklaz ATP'yi 3'-5' AMP'ye (cAMP) **çeviren** membrana bağlı **bir enzimdir.**
  - ✓ Bu sistemde kullanılan reseptörler tipiktir ve üç temel bölgeden oluşur:
- Ekstrasellüler ligand bağlayıcı bölge
- 7 transmembraner heliks
- G proteinleri ile etkileşime giren intrasellüler bölgeden oluşmuştur.
  - ✓ Uyarılmış olan reseptörün ikinci mesajcı üzerine olan etkisi direkt değildir. Daha çok hücre membranındaki özelleşmiş proteinler aracılığı ile etki eder. **G** proteini olarak adlandırılan (Guanozin nükleotitlerini bağladıkları için-GDP-GTP) **proteinler, reseptörler** ile **adenilat siklaz arasında** bir bağ oluşturur.
  - ✓ **G protein, hücre membranının iç kısmına yerleşmiş** olan ve α, β, γ olmak üzere **üç subünitі** olan bir proteindir.
  - ✓ G proteinin inaktif şeklinde (dinlenim halinde) α-subüniti GDP'li halde bulunur.
  - ✓ G proteini aktiflendiğinde α-subüniti yapısında bulunan GDP'yi bırakır ve sitozolden GTP alarak aktiflenir (Şekil).
  - ✓ **Aktiflenen α-subüniti** β ve γ subünitlerini reseptöre bağlı olarak bırakır ve zar boyunca hareket ederek **membrana bağlı bir enzim olan adenilat siklazı aktifler.**
  - ✓ G proteini **α-subüniti aynı zamanda GTPaz aktivitesi** de taşır ve **hormonal uyarı kesilince kendi üzerinde bulunan GTP'yi GTPaz ile parçalayarak GDP haline çevirir** ve eski dinlenim haline döner.
  - ✓ Bir çok hormon veya nörotransmitterin adenilat siklazı inhibe veya aktive etme yeteneği G proteinin tipine bağlıdır (Tablo).
  - ✓ **Adenilat siklaz** sistemindeki **ikincil mesajcı cAMP**'dir.
  - ✓ cAMP, sitoplazmik bir enzim olan **protein kinaz A'yı aktifler.**
  - ✓ Protein kinaz A'nın **aktif şekli** olan serbest katalitik alt birimleri **ATP'den aldıkları fosfat** grubunu **proteinlerdeki serin, treonin** ve **tirozin** amino asitlerine transferini katalize eder.
- **Büyüme hormonu, prolaktin, eritropoetin** ve **sitokinler** hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanınca **sitozolik tirozin kinaz (Tyk-2, Jak1 veya Jak2) aktive** olur. Bu kinazlar sitoplazmik proteinleri fosforiller.

Hormonlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Hangisi peptit yapıda hormonların özelliklerinden değildir...** Kanda taşıyıcı proteinlere gereksinim duyarlar.
2. **Hangisi iştahı artıran hormonlardan biri değildir...** Leptin
3. **Hangisi iştahı baskılayan hormonlardan biri değildir...** Ghrelin
4. **Aşağıdaki peptitlerden hangisini düzenleyen gende mutasyon, obeziteye neden olur...** Leptin

HİPOTALAMO HİPOFİZER HORMONLAR

1. Aşağıdakilerden hangisi hipofiz ön lobundan salgılanan hormonlardan birisi değildir? (Eylül-2004)

A) Tiroit uyarıcı hormon
B) Lüteinize edici hormon
C) Prolaktin
D) Antidiüretik hormon
E) Adrenokortikotrop hormon

Doğru cevap: D

Soruda, çok temel bir bilginin yani, ön hipofiz hormonlarının bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Ön hipofiz hormonları;**
  - ✓ Hepsi **peptit yapılıdır.**
  - ✓ Hipotalamik hormonların kontrolü altındadır.
  - ✓ Periferik dokulardaki hedef hücrelerden salınan faktörlerle inhibe edilirler.
  - ✓ Ön hipofiz hormonları üç gruba ayrılmaktadır;

1- **Büyüme hormonu – Prolaktin - Somatomamotropin** (insan plasental laktojen)
2- **Glikoprotein hormonlar** (FSH, LH, TSH, hCG)
3- **Pro-opiyomelanokortin peptitler** (ACTH, β-Lipotropin, MSH, Endorfinler)

- **Antidüretik hormon** (Vazopressin) ve **oksitosin hipotalamusun supraoptik** ve **paraventriküler** çekirdeklerinin **nöronlarında** sentezlendikten sonra, bu nöronların aksonları boyunca arka hipofize taşınırlar. Oksitosin ve vazopressin arka hipofizden salgılanan hormonlardır. Bu iki hormon **Nörofizin I** ve **II** adı verilen spesifik taşıyıcı proteinler **ile** birlikte sentezlenmekte ve dolaşıma verilmektedir.

2. Aşağıdaki hormonlardan hangisi glikoprotein yapıdadır? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Kalsitriol
B) Adrenalin
C) Folikül uyarıcı hormon
D) Progesteron
E) Tiroit hormonu

Doğru cevap: C

3. Aşağıdaki hormonlardan hangisinin α alt birimi, LH, FSH ve TSH'ın α alt birimi ile benzer yapıdadır? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Melanosit stimüle edici hormon
B) İnsan koryonik gonadotropini
C) Adrenokortikotropik hormon
D) Büyüme hormonu
E) Paratiroit hormon

Doğru cevap: B

4. Aşağıdakilerden hangisi, alfa alt birimleri aynı olup beta alt birimleri farklı olan glikoprotein yapıda hormonlardan biri değildir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) İnsan koryonik gonadotropin hormonu
B) Folikül uyarıcı hormon
C) Lüteinleştirici hormon
D) Tiroit uyarıcı hormon
E) Tirotropin salgılatıcı hormon

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki hormonlardan hangisi glikoprotein yapısında değildir?** (Eylül-2013 BENZERİ, Nisan-2016 BENZERİ, Eylül-2017 BENZERİ)
>
> A) Folikül uyarıcı hormon
> B) Lüteinizan hormon
> C) Adrenalin
> D) İnsan koriyonik gonadotropin
> E) Tiroit uyarıcı hormon
>
> ***Doğru cevap: C***

Soruların amacı, hormon gruplarının yapı ve özelliklerine göre sınıflandırılması; yağda çözünen hormonlar ile suda çözünen hormonların yapısal farklarının ve glikoprotein yapıda olan hormonların bilinmesidir.

- Hormonlar **yağda** ve **suda çözünen** hormonlar olarak sınıflandırılabilir.
- **Yağda çözünen** hormonlar arasında **steroit yapılı hormonlar, tiroit hormonları** ve **1-25 diOH-kolekalsiferol** (kalsitriol) gibi örnekler bulunurken, **suda çözünen** hormonlar arasında katekolaminler, küçük peptitler, protein ve **glikoprotein yapısında (FSH, LH** ve **TSH)** hormonlar bulunur.
- **FSH ve LH;**
  - ✓ Ön hipofiz tarafından salgılanırlar.
  - ✓ **Glikoprotein** yapısındadırlar.
  - ✓ Bu hormonlar **cAMP** yolu ile kadınlarda **overlerin fonksiyonunu düzenlerken**, erkeklerde **testislerde** gametojenik ve endokrin etkinliklerini düzenler.
- **HCG;**
  - ✓ **Glikoprotein** yapısında diğer bir gonadotropindir.
  - ✓ **Gebelerde plasentadan** salgılanır.
  - ✓ **Kan** ve **idrarda düzeyinin** kalitatif veya kantitatif olarak gösterilmesi **gebelik testlerinin temel prensibini** oluşturmaktadır.
  - ✓ HCG'nin fötüs ve fötal trofoblastlara karşı, endometriyum hücrelerinin immün reaksiyonunu önleyerek **fötüsün "red" edilmesini önlediği** düşünülmektedir (aynı etki progesteron ve vit A'da da vardır).
- **Tirotropin (TSH);**
  - ✓ Hipofiz bezi tarafından üretilen üç **glikoprotein** yapıda hormondan birisidir.
  - ✓ Hipofiz ön lobundaki tirotrof hücreler tarafından salgılanan TSH, **T3** ve **T4 salgılanmasını** her aşamada **düzenleyerek kontrol eder.**

- ✓ TSH birbirine bağlı **α ve β alt birimlerinden** oluşmuş bir **glikoproteindir.**
- ✓ **Alfa** alt birimi, **lüteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH)** ve **human koryonik gonodotropin** (hCG)'in **α alt birimleri** ile **benzer** yapıdadır.

- **D vitamini** türevleri, **steroit hormon benzeri fonksiyonlara sahip** olan ve yağda çözünen bir grup sterollerdir. Aktif molekül olan **1,25-dihidroksikolekalsiferol** diğer adı ile **kalsitriol**, hücre içi reseptör proteinlere bağlanır. 1,25-dihidroksi kolekalsiferol reseptör kompleksi hedef hücrelerin çekirdeğindeki DNA ile etkileşerek ya seçici olarak gen ifadesini uyarır ya da özgün olarak gen transkripsiyonunu baskılar. Kalsitriolün en önemli etkisi, plazma kalsiyum ve fosfor düzeylerini düzenlemektir.
- **Adrenalin**, suda çözünen, **amino asit türevi** bir hormon olup **tirozinden** sentezlenmektedir.
- **Progesteron**; steroit yapıda ve yağda çözünen olup bir hormon olup, **kolesterolden sentezlenmektedir.**
- **Tiroit hormonları,** yağda eriyen hormon sınıfında olup, tirozin ve iyottan sentezlenmektedir.
- **ACTH ve MSH, pro-opiomelanokortin (POMC)** peptit ailesi olarak adlandırılmaktadır.
- **Somatotropin** adı da verilen **büyüme hormonu** (growth hormone = GH), ön hipofizin somatotropik (asidofilik) hücrelerinde 191 amino asitlik tek bir polipeptid zinciri şeklinde sentezlenmektedir.
- Paratiroit bezler tarafından salgılanan **paratiroit hormon (PTH)** disülfit bağı içermeyen **84 amino asitlik tek bir polipeptit zinciri** olarak salgılanır. İnsülin ve pek çok pepdit hormon gibi **prehormon** olarak sentezlenir.
- **Adrenalin**, suda çözünen, **amino asit türevi** bir hormon olup **tirozinden** sentezlenmektedir.

5. Sağlıklı kişide büyüme hormonu salgılanmasında etkili <u>olmayan</u> aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2000)

A) Dopamin
B) Bromokriptin
C) Somatostatin
D) Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)
E) Okteotit

Doğru cevap: D

Soruda, büyüme hormonunun salgılanmasına dair çok temel bir bilginin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Growth hormon;**
  - ✓ 191 amino asitten meydana gelen bir polipeptittir.
  - ✓ Ön hipofizden salınır.
  - ✓ GHRH salınımını stimüle ederken, somatostatin salınımını inhibe eder.
  - ✓ Dopamin ve dopamin agonisti olan bromokriptin, tiroit hormonları (T3, T4), somatostatin ve okteotit (somatostatin analoğu), uyku, hipo ve hiperglisemi, arjinin büyüme hormonu salınımını etkiler.
- **TRH,** sağlıklı bir kişide, büyüme hormonu **salınımını** etkilemezken, akromegalisi olanlarda arttırmaktadır.

6. Aşağıdakilerden hangisi bazı etkileri için somatomedini kullanır? (Eylül-1993)

A) ADH
B) Tiroit hormonları
C) İnsülin
D) Glukagon
E) Büyüme hormonu

Doğru cevap: E

Soruda, büyüme hormonunun özelliklerinin bilinmesi istenmektedir.

- Büyüme hormonu, dokuları doğrudan etkilemez ve somatomedinler adı verilen küçük peptitler özellikle de somatomedin C (İnsülin-like growth faktör I = İGF -I) aracılığı ile etki gösterir.
- GH'un **hipoglisemi, stres, egzersiz** ve **uykunun derin dönemlerinde arttığı** saptanmıştır.

7. Hipotalamusta prolaktin salınımını inhibe eden faktör aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1997)

A) Adrenalin
B) Noradrenalin
C) Dopa
D) Dopamin
E) Feniletonalamin

Doğru cevap: D

Soruda, prolaktin sekresyonunda hangi hormonun sorumlu olduğu bilgisi sorulmaktadır.

- **Prolaktin;**
  - ✓ **Ön hipofizde asidofilik hücreler olan laktotroplardan** salgılanan prolaktin, laktasyonun başlamasını ve düzenlenmesini sağlamaktadır.
  - ✓ Luteotrop hormon, laktotrop hormon olarak da adlandırılmış olan prolaktinin esas fonksiyonu **süt yapımını uyarmaktır.** Bunun olabilmesi için olgun meme dokusunun gelişmiş olması gerekir.
  - ✓ Süt yapımında prolaktin; **östrojenler, insülin** ve **kortizol** ile birlikte etki eder.
  - ✓ Süt proteinleri olan **kazein** ve **α-laktoalbüminin mRNA'larının yapımını** artırır.
  - ✓ **Progesteron oluşumu için korpus luteumu stimüle eder.**
  - ✓ Ancak süt vermeyen insanlardaki rolü bilinmemektedir. Erkeklerde herhangi bir fonksiyonu yoktur.
  - ✓ Salgılanmasını hipotalamik bir faktör olan **prolaktin inhibe edici faktör (PİF) dopamin ile kontrol edilir.**
  - ✓ Ön hipofiz hormonları içerisinde salgılanması **primer olarak inhibisyonla kontrol edilen tek hormondur.**

8. **Aşağıdaki hormonlardan hangisi prolaktin sekresyonunu artırır?** (Eylül-2012)

A) Gonadotropin salgılattırıcı hormon
B) Tirotropin salgılattırıcı hormon
C) Kortikotropin salgılattırıcı hormon
D) Tiroit uyarıcı hormon
E) Adrenokortikotropik hormon

Doğru cevap: B

Soruda, prolaktin sekresyonunda hangi hormonun sorumlu olduğu bilgisi sorulmaktadır.

- **Prolaktin;**
  - ✓ Ön hipofizde asidofilik olan laktotropik hücrelerden salgılanır.
  - ✓ **Laktasyonun başlamasını** ve **düzenlenmesini** sağlar.
  - ✓ Luteotrop hormon, laktotrop hormon olarak da adlandırılan prolaktinin esas fonksiyonu süt yapımını uyarmaktır.
  - ✓ **Dopamin** prolaktin salgılanmasını **inhibe ederken, TRH** prolaktin salgılanmasını **uyarmakta**dır.
- **Tirotropin salgılattırıcı hormon (TRH);**
  - ✓ Hipotalamusta paraventriküler nükleuslarda üretilen bir hormondur.
  - ✓ Ön hipofizden tiroit uyarıcı hormon (TSH) ve prolaktin sentezini uyarır.
  - ✓ TRH klinikte ön hipofiz bezinin cevabını test etmede kullanılmaktadır.
  - ✓ TRH'nın son zamanlarda antidepressif olduğu ve intihar önleyici özelliğe sahip olduğu belirlenmiştir.
- **Gonadotropin salgılattırıcı hormon (GnRH);**
  - ✓ Hipotalamusta sentezlenir.
  - ✓ **Ön hipofizden FSH** ve **LH sentezini** ve **salınımını uyarır.**
  - ✓ GnRH aktivitesi çocukluk döneminde çok düşüktür ve pubertede aktive olur.
  - ✓ Reprodüktif dönemde başarılı üreme fonksiyonu için pulsatil tarzda salınma önemlidir. Bununla beraber gebelik başladığında GnRH aktivitesine gerek duyulmaz.
  - ✓ **Artmış prolaktin düzeyleri GnRH aktivitesini azaltır.**
  - ✓ Tersine hiperinsülinemi pulsatil aktiviteyi arttırarak polikistik over sendromunda görüldüğü gibi FSH ve LH aktivitesini arttırır.
- **Kortikotropin salgılattırıcı hormon (CRH);**
  - ✓ Hipotalamusta, paraventriküler nükleuslarda sentelenen ve strese cevap olarak üretilen bir peptit yapıda hormondur ve nörotransmitterdir.
  - ✓ Başlıca fonksiyonu ön hipofizden ACTH salınımı uyarmaktır.
- **Tiroit uyarıcı hormon (TSH);**
  - ✓ Ön hipofizden salınır, tiroit bezinden tiroid hormonlarının sentezini ve salınımını uyarır.
- **Adrenokortikotropik hormon (ACTH);**
  - ✓ Ön hipofiz bezinde pro-opiomelanokortin (POMC) ailesinden sentezlenir ve adrenal bezlerden glukokortikoit hormonların sekresyonunu uyarır.

9. **Aşağıdaki hormonlardan hangisi büyüme hormonu ve prolaktin ile yapısal benzerli gösterir?** (Nisan 2014 BENZERİ)

A) Folikül uyarıcı hormon (FSH)
B) Lüteinleştirici hormon (LH)
C) Tiroit uyarıcı hormon (TSH)
D) Koriyonik somatomamotropin
E) Adrenokortikotropik hormon (ACTH)

Doğru cevap: D

Ön hipofiz önemli bir hormon merkezi olup buradan salınan hormonlar üç gruba ayrılmaktadır. Sorunun amacı bu üç gruptan bir olan büyüme hormonu- prolaktin- koriyonik somatomamotropin (plasental laktojen) ailesini hatırlatmaktır.

- **Ön Hipofiz Hormonları;**
  - ✓ Ön hipofizden birçok hormon salgılanmaktadır.
  - ✓ Bunların hepsi **peptit yapılıdır.** Bunlar hipotalamik hormonların kontrolü altındadır.
  - ✓ Periferik dokulardaki hedef hücrelerden salınan faktörlerle inhibe edilirler.
  - ✓ Hipotalamik faktörlerin kontrolünde olan **ön hipofiz bezinden** çeşitli tropik hormonlar salgılanmaktadır.
  - ✓ Bu tropik hormonlar büyümeyi, endokrin bezlerin fonksiyonlarını ve hedef hücrelerdeki metabolik olayları kontrol etmektedir.
  - ✓ **Ön hipofiz hormonları üç gruba ayrılmakta**dır;
- Büyüme hormonu- prolaktin- koriyonik somatomamotropin (plasental laktojen)
- Glikoprotein hormonlar → **FSH, LH, TSH ve hCG**
- Pro-opiyomelanokortin peptitler **(POMC) → ACTH, β-Lipotropin, MSH, Endorfinler.**
- **Somatotropin (Büyüme hormonu = GH);**
  - ✓ Ön hipofizin somatotropik (asidofilik) hücrelerinde 191 amino asitlik tek bir polipeptit zinciri şeklinde sentezlenmektedir.
  - ✓ Postnatal dönemde **büyüme, normal karbon, lipit, protein** ve **mineral dengesi** için **gereklidir.**
  - ✓ Kas hücrelerine **amino asitlerin girişini** ve **protein sentezini arttırmaktadır.**
  - ✓ **Adipoz dokudan yağ asit** ve **gliserol salıverilmesini arttırırken, karaciğerde yağ asit oksidasyonu**nun **hızlanmasına** neden olmaktadır.
  - ✓ **Uzun kemiklerde büyümeyi sağlayan** GH, **kartilaj yapımını arttırır.**

- **Prolaktin (Luteotrop / Laktotrop hormon);**
  - ✓ Ön hipofizde **asidofilik** olan **laktotropik hücreler**den salgılanır.
  - ✓ Laktasyonun başlamasını ve düzenlenmesini sağlar.
  - ✓ **Esas fonksiyonu süt yapımını uyarmaktır.**
- **Koriyonik somatomamotropin (İnsan plasental laktojen = HPL);**
  - ✓ Plasentadaki sinsityotrofoblastlardan sentezlenir.
  - ✓ HPL'nin tibia epifiz gelişimi, vücut ağırlık artışı ve kostal kıkırdakta sülfat uptaki gibi growth hormon benzeri aktiviteleri vardır.
  - ✓ Maternal dolaşımdaki HPL düzeyi fetal ve plasental ağırlık ile ilişkilidir.
  - ✓ Gebeliğin son 4 haftasına kadar yavaşça artar, sonra bir plato çizer. Fetal dolaşıma çok az oranda karışır, çoğul gebeliklerde çok yüksek maternal düzey saptanır.

10. Büyüme hormonu, büyüme uyarıcı periferik etkilerini aşağıdakilerden hangisi aracılığıyla gösterir? (Şubat 2018 Orijinal)

A) İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
B) Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
C) Somatostatin
D) Prolaktin
E) Koryonik somatomammotropin

Doğru cevap: A

> *Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:*
>
> I. Somatomedin C
> II. Kortizol
> III. Somatostatin
> IV. Prolaktin
> V. Adrenokortikotropik hormon
>
> **Büyüme hormonunun, büyümeyi uyarıcı periferik etkileri yukarıda verilenlerden hangisi / hangileri aracılığıyla gerçekleşir?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) Yalnız I
> B) Yalnız III
> C) I,II ve IV
> D) I,II ve V
> E) II, IV ve V
>
> ***Doğru cevap: A***

Sorunun amacı, adından da anlaşılacağı üzere büyüme ve gelişmede rol oynayan peptit yapıda bir hormon olan büyüme hormonunun etki mekanizmasının bilinmesidir.

- **Somatotropin** adı da verilen **büyüme hormonu (growth hormone = GH);**
  - ✓ Ön hipofizin somatotropik (asidofilik) hücrelerinden tek bir polipeptit zinciri şeklinde sentezlenen bir hormondur.
  - ✓ Sentez ve salınımı, hipotalamustan salgılanan **GH-releasing hormon (GH-RH, büyüme hormonu salgılatıcı hormon)** tarafından kontrol edilir.
  - ✓ **Somatostatin,** GH salınımını azaltmaktadır. Büyüme hormonu dokuları doğrudan etkilemez.
- **Somatomedin** adı verilen küçük peptidler özellikle de somatomedin C (insülin-like growth faktör-I= İGF-I) aracılığı ile etki gösterir.
- **Prolaktin,** ön hipofizde **asidofilik** olan **laktotropik hücreler**den salgılanan, laktasyonun başlamasını ve düzenlenmesini sağlayan ve ön hipofiz hormonları içerisinde salgılanması primer olarak dopamin etkisi ile **inhibisyonla kontrol** edilen tek hormondur.
- **Kortizol,** Adrenal korteksin zona fasikülata hücrelerinde sentezlenen 21 karbonlu, steroit bir hormondur.

  Kortizol sekresyonu primer olarak ön hipofiz bazofil hücreleri tarafından salgılanan ACTH'ın kontrolü altındadır.
- **Adrenokortikotropik hormon,** ön hipofizde sentezlenir. Adrenal korteksin gelişmesini ve fonksiyonlarını düzenler. Kolesterolün pregnenolona çevrilmesini hızlandırarak adrenal kortikosteroitlerin sentezini uyarır.

11. Aşağıdakilerden hangisi pro-opiomelanokortin peptit ailesinde yer <u>almaz</u>? (Nisan-1990, Eylül-1998)

A) MSH
B) Beta-lipotropin
C) Endorfinler
D) ACTH
E) TSH

Doğru cevap: E

Soruda, pro-opiomenakortin peptit ailesinin üyelerinin bilinmesi amaçlanmaktadır.

- **Pro-opiomelanokortin (POMC);**
  - ✓ ACTH, β-Lipotropin, MSH, Endorfinler için öncül maddedir. Bu nedenle bu maddeler pro-opiomelanokortin (POMC) peptid ailesi olarak adlandırılmaktadır.
- **Tirotropin (Tiroit uyarıcı hormon = TSH);**
  - ✓ Hipofiz bezi tarafından üretilen **üç glikoprotein yapıda hormondan** biridir.
  - ✓ Hipofiz ön lobundaki tirotrop hücreler tarafından salgılanır.
  - ✓ **T3 ve T4 salgılanmasını her aşamada düzenleyerek kontrol eder.** TSH birbirine bağlı α ve β **alt birimlerinden oluşmuş bir glikoproteindir,** α alt birimi, luteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH) ve human koryonik gonodotropin (hCG)'in α alt birimleri ile benzer yapıdadır.

12. Ozmo ve baroreseptörlere duyarlı olup su regülasyonunu sağlayan aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1993)

A) FSH
B) ADH
C) LH
D) ACTH
E) Kortizol

Doğru cevap: B

Soruda, vazopressinin temel görevlerinin bilinmesi istenmektedir.

- **Vazopressin (Antidiüretik Hormon);**
  - ✓ Halkasal, dokuz amino asitten meydana gelen bir nonapeptittir.
  - ✓ Yapısında bir **disülfit köprüsü** ve karboksil ucunda **amit grubu** ile bloke edilmiş bir glisin bulunur.
  - ✓ **Biyolojik aktivite için** disülfit köprüsü ve amit grubu **mutlaka gereklidir.**
  - ✓ Bu hormonun salgılanmasının **primer uyarıcısı plazma ozmolaritesinin artmasıdır.**
  - ✓ Diğer uyarıcılar arasında; **stres, asetilkolin, nikotin, morfin** gibi faktörler bulunmaktadır.
  - ✓ Bu uyarıcılar **ADH** ve **nörofizin II sentezini arttırmaktadır.**
  - ✓ **Epinefrin, etanol** ve **diüretiklerin bir kısmı** ADH salgılanmasını veya ADH'ın hedef hücrelerdeki etkisini **inhibe etmektedir.**
  - ✓ ADH'nun **hedef hücreleri böbreklerin distal** ve **toplayıcı kanallarıdır.**
  - ✓ ADH **idrar hacminin 1-1,5 litre/gün olmasını sağlar.**
  - ✓ ADH salgılanmasındaki eksiklik veya bozukluk **diabetes insipitus** denilen durumun ortaya çıkmasına sebep olur.
  - ✓ Hipotalamo-hipofizer hasara neden olan tümörler, enfeksiyonlar ve kafatası kırıkları primer diabetes insipitusa neden olan ADH eksikliklerine neden olur. Diabetes insipitus'ta idrar konsantre edilemediği için **idrar miktarı çok artar, ayrıca dansitesi çok düşüktür.**

13. Aşağıdakilerden hangisi antidiüretik hormonun özelliklerinden biri değildir? (Eylül-2005)

A) Proksimal tübül hücrelerini suya geçirgenliğini arttırması
B) Peptit yapıda olması
C) Hipotalamusta üretilmesi ve arka hipofizden salınması
D) Kan hacmi azaldığında salınımının artması
E) Plazma osmolalitesi artığında salınımının artması

Doğru cevap: A

Soruda, antidiüretik hormonun temel görevlerinin bilinmesi istenmektedir.

- ***Bakınız: Önceki sorunun açıklaması***

14. Hipotalamusta sentezlenip, nörofizin-I ile beraber salınan hormon aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1995)

A) Oksitosin
B) ACTH
C) Prolaktin
D) Büyüme hormonu
E) Melanosit uyarıcı hormon

Doğru cevap: A

Soruda, oksitosinin nörofizin-I ile olan birlikteliği sorgulanmaktadır.

- **Oksitosin;**
  - ✓ Hipotalamusta **paraventriküler nükleuslarda** sentezlendikten sonra **nörofizin-I** ile beraber nörohipofize gelerek burada sinir uçlarında depolanır.
  - ✓ Oksitosin halkasal bir nonapeptiddir.
  - ✓ Başlıca görevi **doğum** ve **laktasyon** sırasında **düz kasların kasılmasını** uyarmaktır.
  - ✓ Hamilelikte uterustaki oksitosin reseptörlerinin sayısı 100-200 kat artar.
  - ✓ Bu nedenle hormon düzeylerindeki çok hafif artışlar dahi önemli fizyolojik etki ile sonuçlanır.
  - ✓ **Doğum sırasında** oksitosin salınması **uterusun kasılmasını** artırarak fetüsün çıkmasını sağlar.
  - ✓ Oksitosin sıklıkla **doğumu hızlandırmak** amacıyla verilir.
  - ✓ Doğumdan sonra oksitosin sütün gelmesi için de önemlidir.
  - ✓ **Bebeğin** anne göğsünü **emmesi** sonucu oluşan sinir uyarıları oksitosin salıverilmesinin **primer uyarıcısıdır.**
  - ✓ **Östrojen,** oksitosin ve nörofizin I yapımını uyarırken, **progesteron** inhibe etmektedir.
  - ✓ Oksitosin meme alveollerinin çevresindeki miyoepitelyal hücrelerin kasılmasına ve **alveoler kanallara süt akımını başlatır.**
  - ✓ Meme bezleri ve uterusta bulunan oksitosin reseptörleri, **östrojen** tarafından arttırılırken, **progesteron** tarafından azaltılmaktadır.
- **ACTH, prolaktin, büyüme hormonu, melanosit uyarıcı hormon ise ön hipofizden sentezlenip salınmaktadır.**

15. Aşağıdakilerden hangisi ozmotik etkisi bakımından vücutta önemli bir elementtir? (Mayıs-2011)

A) Demir
B) Bakır
C) Klor
D) Çinko
E) Kalsiyum

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, ozmotik basınca etki eden faktörlerin bilinmesidir.

- Bir kg suda çözünmüş partikül sayısına **ozmolalite;** bir litre suda çözünmüş partikül sayısına ise **ozmolarite** denir.
- **Osmolarite;**
  - ✓ **Hücre içi, hücreler arası sıvı** ve **plazma** gibi yerlerde **sıvı hacminin sabit kalmasını sağlar.**
  - ✓ Ozmolaritenin sağlanmasında **hücre içinde potasyum** ve **fosfat** rol oynarken; **hücreler arası sıvıda sodyum** ve **klorür** önemlidir. **Plazmada** ise **sodyum, klorür, üre** ve **glukoz** önem kazanır.
- Pratikte hesap şu şekilde yapılır:

Plasma ozmolalitesi = 2 x [Na meq/L] + [glukoz mg/dl] /18 + [BUN mg/dl] /2.8

✓ Plazma ozmolalitesi **285 + 10 mosm/kg** olup **antidiüretik hormon, renin – anjiotensin sistemi, atriyal natriüretik peptit** ve **böbrekler** tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir.

✓ **Plazma ozmolalitesi** elektrolit dengesi ve hidrasyonun değerlendirilmesinde kullanılır.

✓ **Dehidratasyon, hiperozmolar nonketotik diabetik koma, diabetik ketoasidoz, hipernatremik etanol zehirlenmesi, diabetes inspitus, hiperkalsemi** ve **serebral lezyonlarda** serum ozmolalitesi **artarken**; **adrenokortikal yetmezlik, panhipopitüitarizm** ve **aşırı sıvı alımı** ile ozmolalite **azalır.**

Hipotalamo Hipofizer Hormonlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Büyüme hormonu salgılanmasını en güçlü şekilde uyaran amino asit hangisidir... Arjinin
2. Hipofiz- hipotalamus aksında tümör vb lezyon olan bir kişide salınımı artan tek hangi hormonun hangisidir... Prolaktin
3. Somatostatin hangi hormonun salınımını inhibe edemez... Prolaktin
4. Nörofizin II ile birlikte sentezlenip dolaşıma salınan hormon hangisidir... ADH

TİROİT HORMONLARI

1. Aşağıdaki hormonlardan hangisi nükleer reseptör aracılığıyla etki gösterir? (Nisan 2016 Orijinal)

A) İnsülin
B) Norepinefrin
C) Glukagon
D) Tiroit hormonu
E) ACTH

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki hormonlardan hangisinin reseptörü DNA'ya bağlanarak transkripsiyonu etkiler? (Eylül-92, Nisan-1994, Nisan-2016 BENZERİ)

A) Glukagon
B) Tiroit uyarıcı hormon
C) Prolaktin
D) Tiroit hormonu
E) İnsülin

Doğru cevap: D

Soruda, tiroit hormonlarının etki mekanizmasına dair önemli bir bilginin bilinmesi istenmektedir.

- **Tiroit hormonlarına** ait reseptörler **hücre çekirdeğinde** bulunur.
  - ✓ **T3 bu reseptörlere bağlanınca,** hücre metabolizmasını düzenleyen proteinlerin sentezi için DNA'ya etki ederek, bunları kodlayan mesajcı **RNA' nın transkripsiyonu** başlar.
  - ✓ Tiroit hormonları normal büyüme ve gelişme için gereklidir. Konjenital tiroid eksikliğinde kretenizm denen tablo ortaya çıkar. Bu hastalarda büyüme geriliğine bağlı olarak cücelik görülür.
  - ✓ Tiroit hormonları karbonhidratların, lipitlerin ve proteinlerin turnoverini ve oksijen tüketim hızını artırırlar.
- **İnsülin,** EGF ve IGF-I **hücre yüzeyindeki** reseptörlerinde **intrensek tirozin kinaz aktivitesi bulunur.**
  - ✓ Bu hormonların reseptörlerine bağlanması ile beta subünitlerindeki tirozin artıkları kendi kendine fosforile olur (otofosforilasyon).
  - ✓ Daha sonra fosforillenen reseptör, bir kinaz gibi davranarak, insülin reseptör substratları (IRS I-IV) olarak bilinen bir grup hücre içi proteini fosforiller.
  - ✓ Fosforillenen IRS'ler daha sonra diğer sinyal transdüksiyon proteinlerini aktive ederek insülin'in hücre içi etkilerine yol açan bir seri olaylar başlatır.
- **β-Adrenerjik katekolaminler, adrenokortikotropik hormon (ACTH)** ve **glukagon** hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanarak ikinci haberci olarak adenilat siklaz sistemini (Gs) kullanmaktadır.

2. Aşağıdaki hormon çiftlerinden hangisi (her ikisi birden) hedef dokuda aktif hale gelir? (Eylül-1999)

A) Testosteron - T4
B) Östrojen - Aldosteron
C) Progesteron - Kortizon
D) Androjen - Estriol
E) Kortizon - Östrojen

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, hormonların etki mekanizmalarının bilinmesidir.

- **Testosteron;**
  - ✓ **Bir prohormondur.**
  - ✓ Çünkü testosteron seminal veziküller, prostat, dış genital organlar ve cildin bazı bölgeleri dahil pekçok dokuda hormonun aktif olan formu **dihidrotestosterona** dönüşür.
  - ✓ **Dönüşümü 5-alfa redüktaz yapar.**
- Tiroksin hormonu da periferde daha aktif formu olan T3'e dönüşür. T4'den T3 oluşumunu 5'-deiyodinaz enzimi sağlar.

3. Tiroglobulinden tiroit hormonlarının salınımı aşağıdakilerin hangisinde gerçekleşir? (Mayıs-2011)

A) Lizozom
B) Kolloit
C) Çekirdek
D) Endoplazmik retikulum
E) Sitoplazma

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, tiroit hormon sentezinde gerçekleşen basamakların neler olduğunun ve bunların hangi bölgelerde gerçekleştiğinin bilinmesidir.

- Tiroit hormonlarının **sentezi** için **foliküler hücreler** içinde **iyodun konsantre** edilmesi gerekir.
- Bu olay **aktif transportla** gerçekleşir.
- İot bir **peroksidaz enzim sistemi ile oksitlendikten sonra** tirozine bağlanarak tiroglobülin içinde **mono- ve di- iyodotirozin oluşur.**
- Sonra bunlar birleşerek T_3 ve T_4'ü oluştururlar.
- Tiroit hormonları salgılanmadan önce foliküler hücreler içine, pinositozla kolloid damlacıkları şeklinde alınır.
- **Hücre içinde** kolloit damlacıkları **proteolitik enzim** içeren **lizozomlarla birleşir.** Bu enzimler **tiroglobülini hidrolize** eder. Böylece **serbestleşen tiroit hormonları kan dolaşımına salgılanır.**

4. Yorgunluk, hipotermi, perikardiyal efüzyon ve saç dökülmesi yakınmaları olan 65 yaşındaki kadın hastaya primer hipotiroidi tanısı konmuştur.

Bu hastanın aşağıdaki laboratuvar değerlerinden hangisi, hastalığıyla ilişkili <u>değildir</u>? (Nisan-2013)

A) Yüksek TSH düzeyi
B) Düşük hemoglobin
C) Düşük kolesterol düzeyi
D) Yüksek kreatin fosfokinaz düzeyi
E) Düşük sodyum düzeyi

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, toplumda sıkça görülen hipotiroidi hastalığında görülen başlıca laboratuvar bulgularının bilinmesi ve yorumlanmasıdır.

- **Hipotiroidi;**
  - ✓ **Doğuştan** olan **hipotiroidizm kretenizme** ve gelişim anormalliklerine yol açar.
  - ✓ **Erişkinlerde** görülen ciddi hipotiroidizm ise **miksödemle** sonuçlanır.
  - ✓ Olguların **%95**'inden fazlasında neden **primer tiroit** hastalığıdır. %5 inden azında ise neden tiroit dışı kaynaklıdır.
  - ✓ **Batı ülkelerinde en sık hipotiroidiye** yol açan neden otoimmun tiroidittir **(Hashimato hastalığı).**
  - ✓ İlaç veya cerrahi olarak uygulanan antitiroit tedavi ve neonatal hipotiroidizm de oldukça sık rastlanan nedenlerdendir.

İyot eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde guatr en çok görülür.

- ✓ **Mukopolisakkaritlerin** dermiste **toplanması** sonucu yüz **hatlarında kalınlaşma**, soğuğa karşı duyarlılık ve deride kuruma görülür.
- ✓ Laboratuvarda genellikle **hiperkolesterolemi, serum kreatin kinazda artış, hiponatremi** ve **makrositer anemi** görülür.
- ✓ Subklinik hipotiroidizm dahil bütün **primer hipotiroidi hastalarında serum TSH yüksek**tir. Eğer seviyesi **normalse tiroid yetmezliği ekarte** edilir.
- ✓ Belirgin hipotiroidizmde serumda **sT4 azalmıştır**, subklinik hipotiroidizmde ise normaldir.
- ✓ **Tiroksin** (T_4) hormonu **CPK'yı baskılayan** bir hormondur. **Hipotiroidide T_4'ün azalması** nedeni ile **CPK**'nın üzerindeki kontrol kalkar ve bu enzimin **aktivitesi artar.**

5. **Tiroit hormonlarının sentezinde aşağıdakilerden hangisinin rolü <u>yoktur</u>?** (Nisan 2015 Orijinal)

A) Tiroglobulin **B)** H_2O_2
C) Tiroit peroksidaz **D)** Na/I simporter
E) 3'- deiyoidinaz

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Tiroglobulin
II. Pendrin
III. 3'- deiyoidinaz
IV. Apikal iyot transporter
V. Sodyum / İyot simporter

İyodun tiroit dokusuna alınmasında görev alan taşıyıcılar hangisinde birlikte verilmiştir? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) II, III ve IV
B) II ve III
C) III ve IV
D) I, III ve IV
E) II, IV ve V

Doğru cevap: E

Soruda, tiroit hormon sentezinde rolü olan etkenlerin bilinmesi amaçlanmıştır.

- Tiroit hormonlarının **sentezi** için **foliküler hücreler** içinde **iyodun konsantre** edilmesi gerekir. Bu olay **aktif transportla** gerçekleşir. Dolaşımdaki inorganik iyot **aktif transportla** tiroit follikül hücresine taşınmaktadır. Bu transportta **sodium-iyot simporter** (NİS) ve **apikal iyot transporter** önemli rol oynar. **TSH, NİS ekspresyonunu arttırırken, NİS'de iyot transportunu artırır.** Meme, tükrük bezleri, mide mukozası ve ovaryumda da NİS vardır. NİS aktivitesi TSH ve iyot tarafından düzenlenmektedir.
- **Pendrin** ise yeni bulunan bir proteindir ve klor / iyot transportu yapar. Pendrin **tiroit, iç kulak** ve **böbrek**te bulunur.
- Tiroit dokusuna alınan iyot bir **tiroit peroksidaz** enzim sistemi **hidrojen peroksit** varlığında **oksitlendikten sonra** tirozine bağlanarak tiroglobülin içinde **mono** ve **di-iyodotirozin oluşur.** Sonra bunlar birleşerek T_4 ve T_3'ü oluştururlar (Şekil).
- Tiroit hormonları salgılanmadan önce **foliküler hücreler içine, pinositozla kolloit damlacıkları şeklinde** alınır. Hücre içinde kolloit damlacıkları proteolitik enzim içeren **lizozomlarla birleşir.** Bu enzimler **tiroglobülini hidrolize** eder. Böylece **serbestleşen tiroit hormonları kan dolaşımına salgılanır.** Foliküler hücreler tarafından alınmış olan tiroglobülinin az bir miktarı hidrolizden kaçarak, lenfatik sistem içine direne olur ve buradan kana geçer.
- Kanda bulunan **T_4'ün** konsantrasyonu **T_3'ten yaklaşık 70 kat daha fazladır.** Tiroit bezinden salgılandıktan sonra T_4 ve T_3 hızlı bir şekilde plazma proteinlerine bağlanırlar. **T_3 ve T_4'ün çok az bir kısmı** (%1 den az) kanda **serbest** olarak bulunurlar. Hormonların **metabolik aktivitesini** bu **serbest fraksiyon** belirler. T_3, T_4'e kıyasla yaklaşık olarak **4 kat daha aktiftir.**

- Periferik dokularda serbest hormonlar hücrelere girer. Burada T_4, **5'-deiyoidinaz** etkisi ile T_3'e dönüştükten sonra etki gösterir. Bir miktar T_4 revers **T_3 (rT_3)'e dönüşür**, ama bu molekül inaktiftir. Bazı durumlarda, **özellikle tiroit dışı bazı hastalıklarda r T_3'e dönüşüm artar.**

ADRENAL BEZ HORMONLARI

1. Noradrenalin oluşumunda hız kısıtlayıcı enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1988)

A) Dopamin-beta-hidroksilaz
B) Katekol-O-metiltransferaz
C) Monoamin oksidaz
D) Tirozin hidroksilaz
E) DOPA karboksilaz

Doğru cevap: D

Katekolamin sentezi her yönüyle TUS'da sık sorulan önemli bir soru başlığı olup, bu soruda da düzenleyici enzimin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Katekolaminler tirozinden** sentezlenir. Tirozin ilk olarak **tirozin hidroksilaz** ile hidroksile olarak **3,4-dihidroksifenilalanin (dopa)** şekline dönüşür. Bu reaksiyon fenilalaninin hidroksilasyonu reaksiyonuna benzer. **Bu reaksiyon hızı kısıtlayıcı aşamayı** oluşturur, enzim MSS'de, sempatik ganglionlarda ve adrenal medullada bulunur.
- **Dopamin DOPA'dan dekarboksilasyon ile oluşur.** Bu reaksiyonda görev alan DOPA dekarboksilaz, kofaktör olarak pridoksal fosfat içerir.
- Daha sonra **bakır** içeren bir **hidroksilazla** hidroksile olarak **norepinefrine** dönüşür.
- **Epinefrin, norepinefrinden** S-adenozilmetiyoninin metil vericisi olarak kullandığı bir **N-metilasyon** reaksiyonuyla oluşur. Bu reaksiyonda görev alan **feniletanolamin N-metil transferaz glukokortikoitler tarafından indüklenir.**

"Katekolamin sentezi" başlıklı şekile bakınız.

2. Feniletanolamin-N-metiltransferazı aktive eden aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1989)

A) Aldosteron
B) Adrenalin
C) İnsülin
D) Glukagon
E) Kortizol

Doğru cevap: E

Sorunun amacı, norepinefrinden epinefrin sentezinde görevli olan feniletanolamin N-metil transferaz enzimiyle ilgili temel bir bilginin bilinmesidir.

- **Epinefrin, norepinefrinden** S-adenozilmetiyoninin metil vericisi olarak kullandığı bir N-metilasyon reaksiyonuyla oluşur.
- Bu reaksiyonda görev alan **feniletanolamin N-metil transferaz glukokortikoitler** tarafından **indüklenir.**

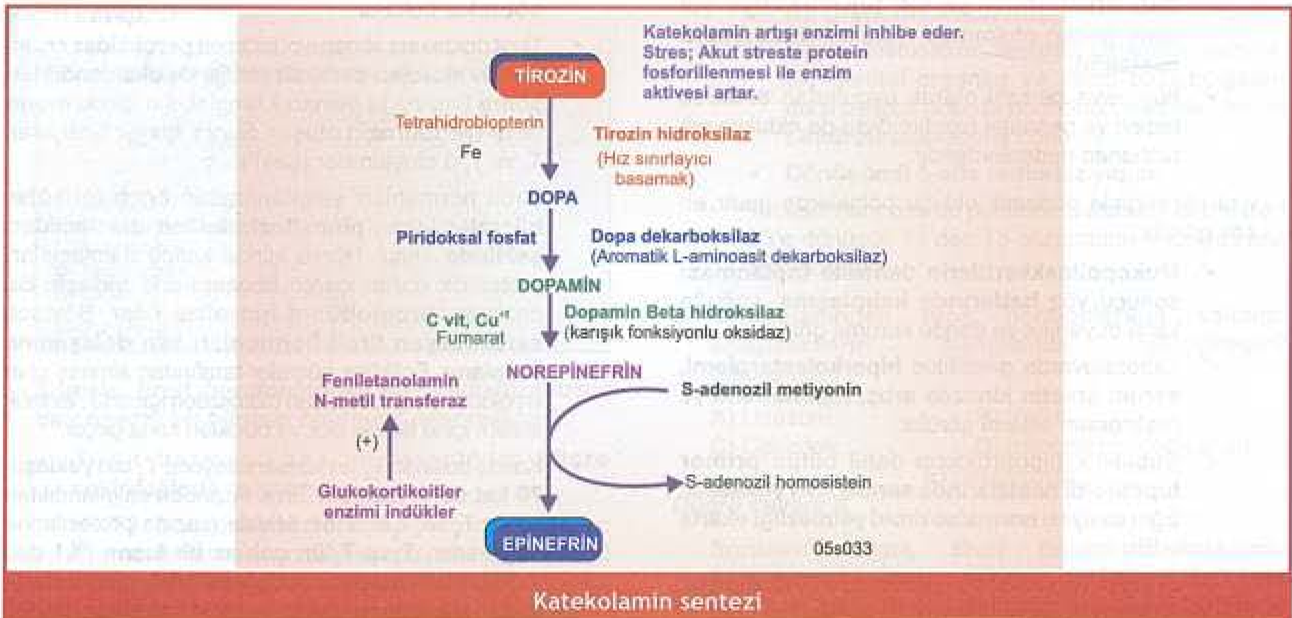
3. Katekolaminlerin sentezi sırasında, dopaminin noradrenaline hidroksilasyonu aşağıdakilerin hangisinde gerçekleşir? (Nisan-2003)

A) Sitoplazmada
B) Golgi cisimciğinde
C) Salgı granüllerinde
D) Sinapslarda
E) Endoplazmik retikumda

Doğru cevap: C

Soruda, katekolamin sentez basamaklarının gerçekleştiği yerlerin bilinmesi istenmektedir.

- Her iki böbreğin üst kutbunda yerleşmiş olan adrenal bezler **adrenal medulla** ve **adrenal korteks** olmak üzere iki ayrı kısımdan oluşur. **Adrenal medulla** fonksiyonel olarak sempatik sinir sistemi ile ilişkilidir ve **sempatik uyarıya cevap olarak adrenalin (epinefrin)** ve **noradrenalin (norepinefrin)** salgılar. Adrenalin ve noradrenalinin her ikisi de suda çözünebilir, **amino asit türevi hormonlardır.**



Katekolamin sentezi

- Oluşumları için kullanılan ön madde aromatik amino asitlerdir **(fenilalanin, tirozin, dihidroksi fenilalanin).**
  - ✓ Tirozin, **tirozin hidroksilaz** etkisiyle **3,4-dihidroksifenilalanine (DOPA)** değişir.
  - ✓ **DOPA'nın dekarboksilasyonu** ile **dihidroksifeniletilamin** (dopamin=hidroksitiramin) olur. Bu reaksiyonda görev alan dopa dekarboksilazın kofaktörü piridoksal fosfattır.
  - ✓ Dopaminden, **dopamin β-hidroksilaz** etkisi ile yan koldaki β karbonunun **hidroksilasyonu** ile **noradrenalin** oluşturur.
  - ✓ **Noradrenalin**, glukokortikoitler tarafından indüklenen bir enzim olan, **fenil etanolamin-N-metil transferaz** etkisiyle **S-adenozil metiyoninden** bir metil grubu alır ve **adrenalin**lerinin **sitoplazmasında** gerçekleşir.
- Dopamin β-hidroksilazın noradrenalin oluşturması, depolanması ve adrenaline dönüşü salgı granüllerinde (kromafin veziküllerinde) olmaktadır. Noradrenalin ise başlıca sempatik sinirlerde bulunur. Dopamin de dokularda etkili bir maddedir. Bu üç maddeye Katekolaminler denir.
- Katekolaminler beyin ve sinir sisteminde de yapılır. Buradaki fonksiyonları nörotransmitter maddelerdir.

4. Adrenal medulla kromaffin hücre tümörlerinin tanısında 24 saatlik idrarda aşağıdakilerden hangisi ölçülür? (Eylül 2015 Orijinal)

A) D vitamini
B) İndol asetik asit
C) L-dopa
D) 17-Ketosteroit
E) Vanilimandelik asit

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Feokromasitoma tanısı amacıyla günük atılan ölçülen parameter aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2015 BENZERİ)

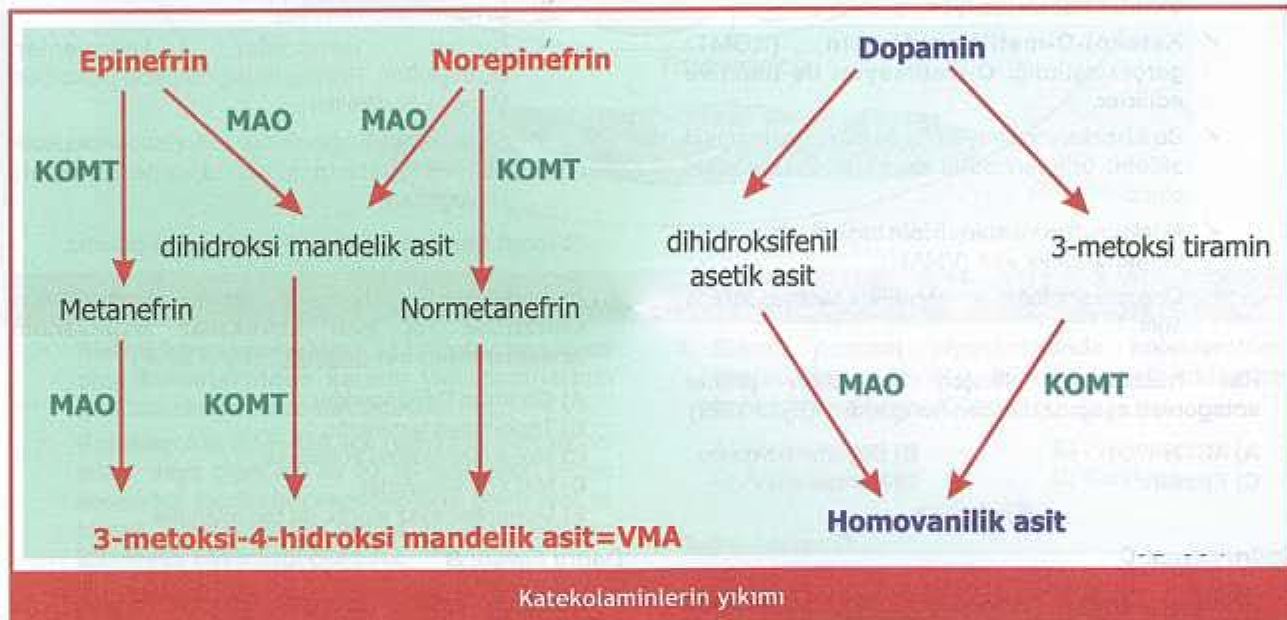
A) D vitamini
B) İndol asetik asit
C) L-dopa
D) 17-Ketosteroit
E) Valinmandelik asit

Doğru cevap: E

Soruda katekolaminler ile ilgili önemli ve en temel bir bilginin bilinmesi istenmektedir.

- **Dopamin, norepinefrin, epinefrin (adrenalin)** biyolojik olarak aktif aminlerdir ve katekolaminler olarak adlandırılırlar.
  - ✓ Dopamin ve norepinefrin beyinde ve otonomik sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yapar. Norepinefrin ve epinefrin aynı zamanda adrenal medullada da sentezlenir.
  - ✓ Katekolaminler, **monoamin oksidazın (MAO)** katalizlediği oksidatif deaminasyon ve **katekol-O-metiltransferazın (COMT)** gerçekleştirdiği O-metilasyon ile inaktive edilirler. Bu iki reaksiyon sırayla olur. MAO reaksiyonunun aldehit ürünleri daha sonra asitlere okside olurlar.
  - ✓ Bu reaksiyonların metabolik ürünleri; **Norepinefrin** ve **epinefrin**'in başlıca yıkım ürünü **vanilimandelik asit (VMA)** iken, **dopamin**in yıkım ürünü ise **homovanilik asit** olup idrarla atılır.
- **Feokromasitomalı** hastaların %95'inden fazlasında **24 saatlik idrarda VMA derişimi artar.**

"Katekolaminlerin yıkımı" başlıklı şekile bakınız.



Katekolaminlerin yıkımı

5. Feokromasitomada idrarda yükselen vanilmandelik asit (VMA) aşağıdakilerden hangisinin ana metabolitidir? (Nisan-1988, Nisan-1991, Eylül-1998)

A) Adrenalin
B) GABA
C) Serotonin
D) Dopamin
E) İzoproterenol

Doğru cevap: A

Soruda, katekolaminlerin yıkımında açığa çıkan ürünlerin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Katekolaminler;**
  - ✓ **Monoamin oksidazın** (MAO) katalizlediği **oksidatif deaminasyon** ve
  - ✓ **Katekol-O-metiltransferazın** (KOMT) gerçekleştirdiği **O-metilasyon** ile inaktive edilirler.
  - ✓ Bu iki reaksiyon sırayla olur. MAO reaksiyonunun aldehit ürünleri daha sonra asitlere okside olurlar.
  - ✓ **Norepinefrin** ve **epinefrinin** başlıca yıkım ürünü **vanilmandelik asit** (VMA)
  - ✓ **Dopaminin** ise **homovanilik asit** olup idrarla atılır.

6. Monoaminooksidaz enzimi aşağıdakilerden hangisinin inaktivasyonunda rol oynar? (Nisan-2004)

A) Adrenalin ve noradrenalin
B) Androjenler ve östrojenler
C) Adrenal steroitler
D) Hipofiz hormonları
E) Hipotalamus hormonları

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, katekolaminlerin yıkımında görevli enzimlerin bilinmesidir.

- **Katekolaminler;**
  - ✓ **Monoamin oksidazın** (MAO) katalizlediği **oksidatif deaminasyon** ve
  - ✓ **Katekol-O-metiltransferazın** (KOMT) gerçekleştirdiği **O-metilasyon ile inaktive edilirler.**
  - ✓ Bu iki reaksiyon sırayla olur. MAO reaksiyonunun aldehit ürünleri daha sonra asitlere okside olurlar.
  - ✓ **Norepinefrin** ve **epinefrinin** başlıca yıkım ürünü **vanilmandelik asit** (VMA)
  - ✓ **Dopaminin** ise **homovanilik asit** olup idrarla atılır.

7. Kas hücresinde glikojen sentezinin primer antagonisti aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-1999)

A) ACTH
B) Büyüme hormonu
C) Epinefrin
D) Norepinefrin
E) Tiroksin

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, epinefrinin kas hücresinde glikojen üstündeki etkinliğinin bilinmesidir.

- **Glukagon** ve **epinefrin**, kan glukoz düzeylerinin akut ve kısa sürede düzenlenmesi için önemli hormonlardır.
  Glukagon karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenezi uyarır.
- **Epinefrin**, metabolik olarak hiperglisemik ve lipolitik etki gösterir. Epinefrin hem **kaslarda** hem de **karaciğerde glikojenoliz yaptığından sadece karaciğerde glikojenoliz yapan glukagondan ayrılır. Norepinefrinin glikojenoliz** yapıcı **etkisi** ise **epinefrinin** ancak **% 5'i** kadardır.

STEROİT HORMONLAR

1. Aşağıdaki hormonlardan hangisi kolesterolden sentezlenir? (Eylül-2004)

A) Kalsitonin
B) Parathormon
C) Kalsitriol
D) Tiroksin
E) Adrenalin

Doğru cevap: C

Kolesterolün öncülü olduğu bileşikler sıklıkla sorulan bir sorusal başlıktır. Bu soruda, kolesterolün steroit hormonların öncülü olduğunun bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Kalsitriol;**
  - ✓ D vitamininin aktif şeklidir.
  - ✓ D vitamini ciltte, **7- dehidrokolesterol** UV ışınların etkisi ile kolekalsiferole çevrilir.
  - ✓ Karaciğere geldiğinde **25- hidroksilaz** ile 25-hidroksi kolekalsiferole dönüşür.
  - ✓ En son böbrekte yer alan ve hız kısıtlayıcı enzim olan 1- alfa hidroksilaz ile aktif şekli olan 1-25 dihidroksi kolekalsiferole dönüştürülür.
- **Kolesterolden sentezlenen yapılar:**
  - ✓ D vitaminini (kalsitriol)
  - ✓ Steroit Hormonlar (Androjenler, Östrojenler, Progestinler, Glukokortikoitler, Mineralokortikoitler)
  - ✓ Safra asit ve tuzları (Kolik asit, Kenodeoksikolik asit ve bunların glisin taurinle birleşmiş konjugatları)

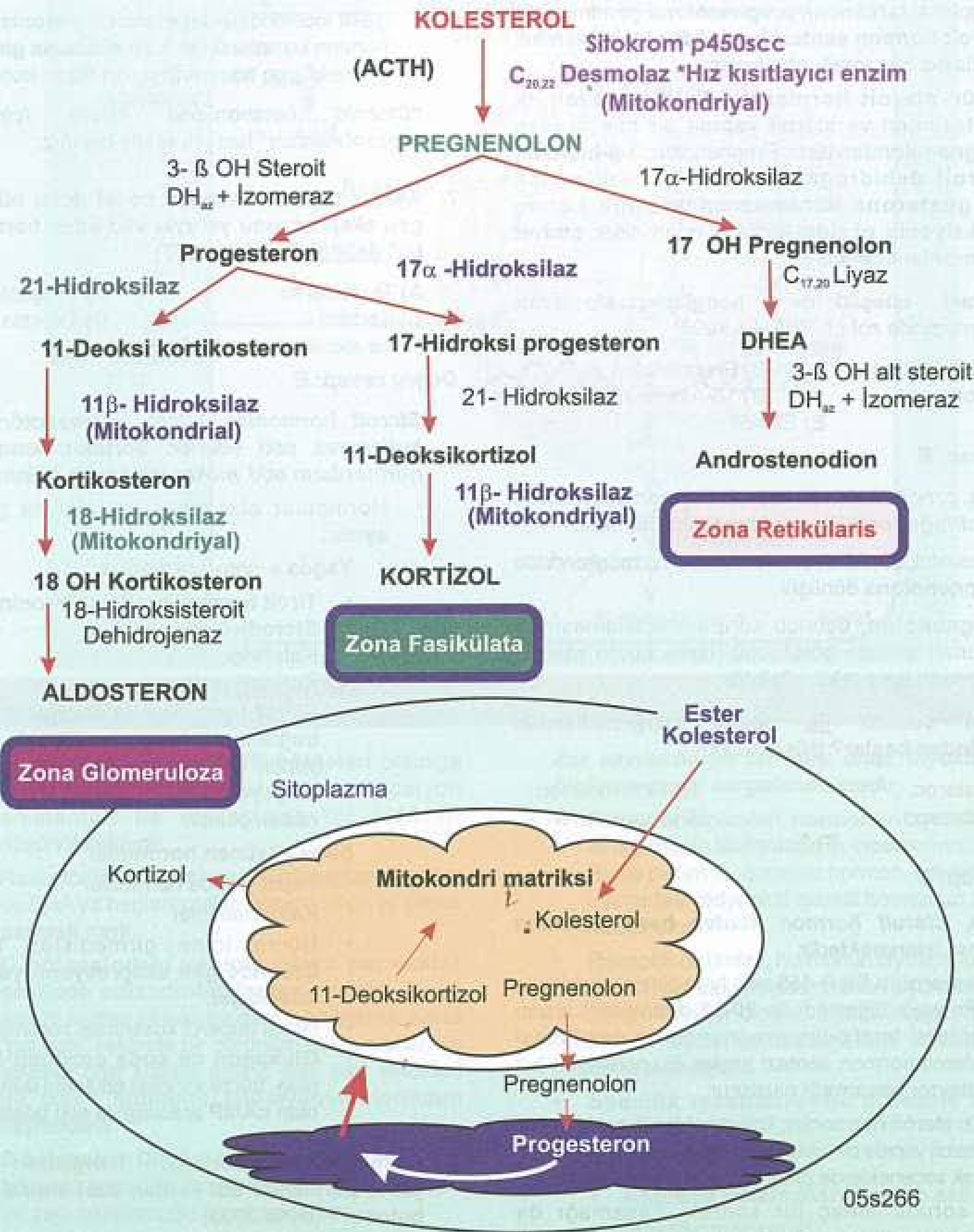
"Steroit hormon sentezi" başlıklı şekile bakınız.

2. Aşağıdakilerden hangisi steroit hormonların sentezinde rol alan hidroksilaz enzimlerinin özelliklerinden biri değildir? (Eylül-2007)

A) Sitokrom P450 içerirler.
B) Tepkimeleri tersinirdir.
C) Moleküler oksijen kullanırlar.
D) NADPH kullanırlar.
E) Monooksijenaz olarak da tanımlanırlar.

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, steroit hormon sentezi ile ilgili önemli bir bilgi yani reaksiyonlarının geri dönüşümsüz olduğunun bilinmesidir.



Steroit hormon sentezi

- **Steroit hormonların** tümü 27 karbonlu bir **steroit** olan **kolesterolden** karbon yan zincirlerinin uzaklaştırılması ile **sentezlenirler.**
- **Kolesterolün Sit P-450 scc** (yan zincir parçalayıcı enzim veya diğer adı ile **20,22-desmolaz**) enzim kompleksi tarafında **pregnenolona** çevrilmesi ile steroit hormon sentezi başlar. Bu reaksiyon **hız kısıtlayıcı basamağı** oluşturur.
- Bu yolda görev alan, **sitokrom P- 450 mono oksijenaz** enzim kompleksleri, **NADPH** ve **moleküler oksijen** gerektirir. Bu enzimatik reaksiyonların tamamı irreversibl reaksiyonlardır.

3. Steroit hormon biyosentezinde kolesterolden sentezlenen öncül bileşik aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan- 2001)

A) Progesteron
B) Pregnenolon
C) Androstenedion
D) Kortikosteron
E) Kortizol

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, steroit hormon sentezinde ilk basamak olan kolesterolden pregnenolon sentezinin bilinmesidir.

- Kolesterolün **Sit P-450 scc** (yan zincir parçalayıcı enzim veya diğer adı ile **20,22 desmolaz**) enzim kompleksi **tarafından pregnenolona** çevrilmesi **ile steroit hormon sentezi başlar. Bu reaksiyon** hız kısıtlayıcı basamağı **oluşturur.**
- Bütün **steroit hormonlar, kolesterolden** ilk sentezlenen ve steroit yapıda bir bileşik olan **pregnenolondan** türer. Pregnenolon, **3-β-hidroksi steroit dehidrogenaz** etkisi ile oksitlenerek **progesterona** döner ve daha sonra **karma fonksiyonlu oksidazlar** tarafından diğer **steroit hormonlara** döner.

4. Aşağıdaki bileşiklerden hangisi testosteron biyosentezinde rol alır? (Eylül-1997)

A) 17-Beta östradiol
B) Pregnenolon
C) Östron
D) 16-Alfa hidroksi östron
E) Estriol

Doğru cevap: B

Soruda, pregnenolonun steroit hormon sentezinde öncül olduğunun bilinmesi amaçlanmaktadır.

- Kolesterol, **20, 22 desmolaz** enzimiyle mitokondride **pregnenolona** dönüşür.
- **Pregnenolon,** üçüncü sorunun açıklamasında bulunan şekilde görüldüğü üzere bütün **steroit hormonların prekürsörüdür.**

5. Kortizol sentezi <u>ilk</u> olarak aşağıdakilerden hangisinden başlar? (Nisan-2000)

A) Aldosteron
B) Kortikosteron
C) Testosteron
D) Progesteron
E) Estradiol

Doğru cevap: D

Soruda, steroit hormon sentez basamaklarının bilinmesi istenmektedir.

- **Kolesterolün Sit P-450 scc** (yan zincir parçalayıcı enzim veya diğer adı ile **20-22 desmolaz**) enzim kompleksi tarafından **pregnenolona çevrilmesi** ile steroit hormon sentezi başlar. Bu reaksiyon **hız kısıtlayıcı basamağı** oluşturur.
- Bütün **steroit hormonlar,** kolesterolden ilk sentezlenen ve steroit yapıda bir bileşik olan **pregnenolondan** türer. Ancak seçeneklerde pregnenolon bulunmamaktadır.
- Bu soruda amaç bir sonraki basamağı da bilip bilmediğimizi ölçmektir. Üçüncü sorunun açıklamasında bulunan şekil incelendiğinde, **pregnenolon**dan, **3-β-hidroksisteroit dehidrojenaz** etkisi ile önce **progesteron sentezlenir.** Daha sonra **progesteron** diğer hidroksilaz enzimlerinin etkisi ile **kortizol** gibi diğer steroit hormonlara dönüşür.

"Steroit hormon sentezi" başlıklı şekile bakınız.

6. Steroit hormonlar reseptörüne bağlandıktan sonra etkisini aşağıdaki organellerden hangisinde gösterir? (Eylül-1992)

A) Mitokondri
B) Ribozom
C) Nükleus
D) Endoplazmik retikulum
E) Sitoplazma membranı

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, steroit hormonların etki mekanizmasının bilinmesidir.

- Şekil incelendiğinde; **steroit hormonlar,** reseptör-hormon kompleksi şeklinde **nükleusa girer** ve hedef hücrede **gen transkripsiyon** hızını kontrol eder.

"Steroid hormonların hücre içinde etki mekanizmaları" başlıklı şekile bakınız.

7. Aşağıdakilerden hangisi hedef doku hücrelerinde gen ekspresyonu yoluyla etki eden hormonlardan biri <u>değildir</u>? (Nisan-1997)

A) Testosteron
B) Progesteron
C) Kortizol
D) Tiroksin
E) Glukagon

Doğru cevap: E

Steroit hormonlar, hücre içi reseptör sistemini kullanarak etki ederler. Sorunun amacı, steroit hormonların etki mekanizmasının bilinmesidir.

- Hormonlar etki mekanizmalarına göre **ikiye ayrılır;**
  - **Yağda eriyen hormonlar;**
    - **Tiroit hormonları (İyodotironinler)**
    - **Steroitler**
    - **Kalsitriol**
    - **Retinoik asit**
    - Steroit hormonlar sitoplazmadaki reseptöre bağlanarak hormon-reseptör kompleksi yapar, çekirdekteki DNA üzerinde spesifik bölgeye bağlanır. Gen transkripsiyonuna neden olurlar.
  - **Suda çözünen hormonlar;**
    - Peptit yapıda hormonlar
    - Katekolaminler
    - Hücre içine girmedikleri için **DNA üzerinde gen ekspresyonu yaparak etki edemezler.**
    - İkincil haberci kullanmak zorundadır.
    - **Glukagon** da **suda çözünen** bir hormon olup, hücre içindeki etkilerini **ikincil haberci** olan **cAMP** aracılığıyla etki gösterir.

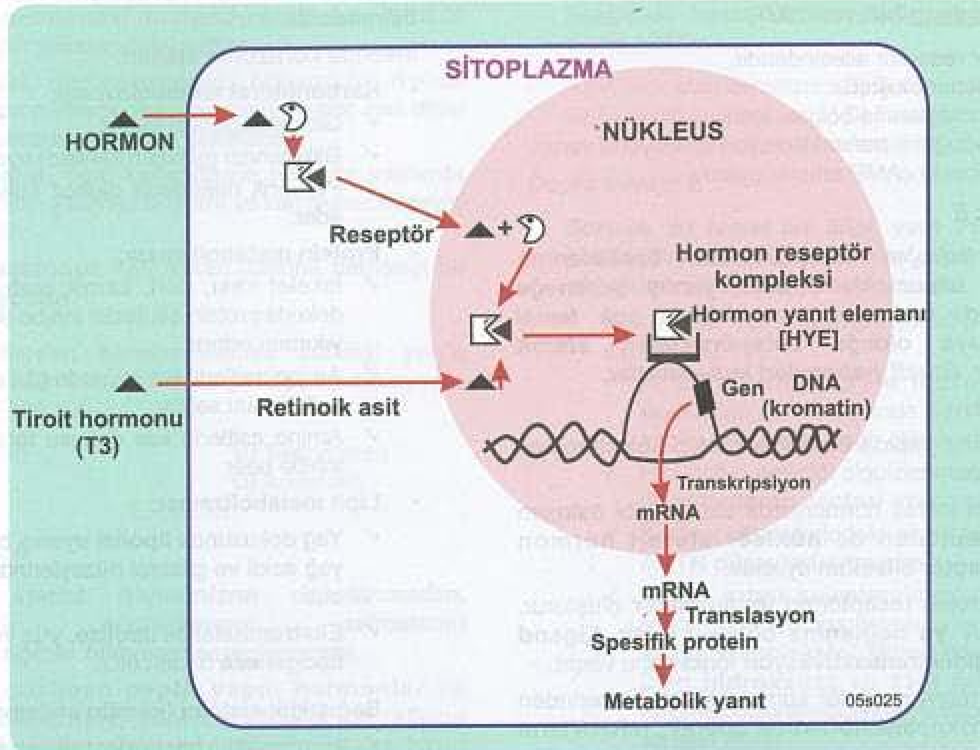
8. Aşağıdaki reseptörlerden hangisinin yapısında çinko parmaklar adı verilen özel amino asit dizisi bulunur? (Eylül-2003)

A) Katekolamin reseptörleri
B) Protein yapıdaki hormon reseptörleri
C) LDL reseptörleri
D) Steroit hormon reseptörleri
E) Nörotransmitter reseptörleri

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, steroit hormonların etki mekanizmasının bilinmesidir.

- **Steroit hormon reseptörleri;**
  - ✓ Fonksiyon görmelerine olanak sağlayan birden fazla bölgeleri vardır.
  - ✓ Reseptörler 400- 1000 amino asit uzunluğunda olup benzerlikleri en fazla karboksil terminali bölgelerindedir.



Steroit hormonların hücre içinde etki mekanizmaları

- ✓ Amino terminalindeki **A/B bölgeleri** oldukça değişik uzunluklarda olup transkripsiyon elemanları ile etkileşimde rol aldıkları düşünülmektedir.
- ✓ Reseptörün **C bölgesi** reseptör **dimerizasyonu**nu ve DNA'ya bağlanmadan sorumlu olan iki **çinko parmak** içerir.
- ✓ **C bölgesindeki yapının çinko parmaklar şeklinde adlandırılmalarının nedeni,** 10-15 amino asitten oluşan bir dizinin birleşerek adeta "parmak" şeklinde bir görünüm oluşturmaları ve içerdiği dört sistein amino asiti yan zincirleri ile çinko atomunu bağlayabilmelerinden kaynaklanır.
- ✓ **D bölgesi**nin DNA'ya bağlanan **C bölgesi** ile **E bölgesi** arasında konformasyon esnekliği için bir yapı oluşturduğu sanılmaktadır.
- ✓ **E bölgesi** hem ligant bağlanması hem de reseptör dimerizasyonunda rol oynar.

"Steroid hormonların hücre içinde etki mekanizmaları" başlıklı şekile bakınız.

9. Aşağıdakilerden hangisi steroit hormon reseptörü tayininde kullanılan yöntemlerden biri değildir? (Nisan- 2008)

A) Radyoimmünoassay
B) ELISA
C) İmmünohistokimyasal yöntemler
D) Kromatografik yöntemler
E) Reseptörün enzimatik aktivitesini ölçmek

Doğru cevap: E

Zor sayılabilecek bir soru olup, biyokimyasal bir ölçüm metodu sorgulanmaktadır.

- **Reseptör ölçümleri, hormonun** biyolojik **reseptörü** ile **ilişkisinin in vitro** olarak **incelenmesine dayanır.** Bu tip ölçümde, işaretsiz hormon, reseptörlerden az miktardaki radyoaktif işaretli hormonun ayrılmasına neden olur.
- Reseptör ölçümleri, hormonun biyolojik fonksiyonunu yansıtması bakımından, immün ölçüm tekniklerinden (radyo immün ölçüm, enzim immün ölçüm, floro immün ölçüm, kemilüminesans immün ölçüm vb) daha avantajlıdır.
- **Spesifik reseptörler ile birleşme kapasitesi değerlendirilir.**
- **İmmün ölçümlerde;**
  - ✓ **Antijenik determinanta sahip aktif hormon**
  - ✓ **İnaktif prohormon**
  - ✓ **Hormon polimer ve metabolitleri** ölçülebilir.
- **Steroit hormon reseptörlerinin kromatografik olarak ölçüldüğü** textbooklarda yazmıyor.
  - ✓ Ancak steroit hormonların reseptörleri hücre içindedir.
  - ✓ Hücre içine giren steroit hormonlar, hormon-reseptör kompleksi şeklinde etki ederek spesifik proteinlerin sentezini uyarmaktadır.
  - ✓ Dolayısı ile steroit hormon reseptörleri, suda çözünen hormon reseptörleri gibi **enzimatik aktiviteye sahip değildir.**
  - ✓ Bu yüzden **reseptörün enzimatik aktivitesini ölçmek mümkün değildir.**

10. Östrojen reseptörleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan-2007)

A) Nükleer reseptör ailesindendir.
B) Homodimer oluşturur.
C) DNA ya bağlanma bölgesi içerir.
D) Ligand-bağımlı transaktivasyon fonksiyonu vardır.
E) Hücre içinde cAMP artışını uyarır.

Doğru cevap: E

Soruda, östrojen reseptörlerinin özelliklerinin bilinmesi istenmekle birlikte, yanlış seçeneğe bakıldığında asıl vurgunun aslında çok temel bir noktaya olduğu anlaşılmaktadır; steroit hormonlar ikincil habercileri kullanmazlar.

- **Östrojen;**
  - ✓ Steroit yapıda bir hormon olup kolesterolden sentezlenir.
  - ✓ Tüm steroit hormonlarda olduğu gibi östrojen reseptörleri de **nükleer steroit hormon reseptör ailesinin** üyesidir.
  - ✓ Östrojen reseptörleri, **homodimer** oluşturur. **DNA' ya bağlanma bölgesi** içerir. **Ligand bağımlı transaktivasyon** fonksiyonu vardır.
  - ✓ Hormon- reseptör kompleksi DNA üzerinden transkripsiyonu aktive ederek, mRNA'ların sentezini hızlandırır.
  - ✓ Steroit hormonlar kesinlikle **ikincil haberci kullanmaz.** Dolaysı ile Östrojen cAMP'yi arttıramaz.

11. Aşağıdakilerden hangisi kortikosteroitlerin etkilerinden biri değildir? (Eylül-1998)

A) Osteoporoz
B) Hipoglisemi
C) Büyüme geriliği
D) Protein yıkımı
E) Depresyon

Doğru cevap: B

Soruda, kortikosteroitlerin etkilerinin bilinmesi amaçlanmıştır.

Kortikosteroitlerin etkilerinden bazıları;

- ✓ Glukoneogenez hızlanır (karaciğer).
- ✓ Glikojen depolanması artar (karaciğer).
- ✓ Hiperglisemi
- ✓ Protein yıkımı artar (kaslarda).
- ✓ Lipoliz artar (Ekstremitede).
- ✓ Lipogenez artar (yüz ve sırtta).
- ✓ İmmün cevabı baskılar.
- ✓ İntrensek mineralokortikoit etkide bulunur.
- ✓ Osteoporoz

12. Aşağıdakilerden hangisi insanda kortizolün etkisi değildir? (Nisan-1997)

A) Glukoneogenezi arttırır.
B) Plazma serbest yağ asiti miktarını arttırır.
C) Bağırsaklarda kalsiyum absorbsiyonunu artırır.
D) Kas proteini üzerinde katabolik etki oluşturur.
E) Fibroblast proliferasyonunu inhibe eder.

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, kortizolün temel etkilerinin bilinmesidir.

İnsanda kortizolün etkileri:

- **Karbonhidrat metabolizması;**
  - ✓ Glukoneogenezi uyarır.
  - ✓ Glikojenezi (glikojen sentezi) uyarır.
  - ✓ Periferik dokularda glukoz kullanımını inhibe eder.
- **Protein metabolizması;**
  - ✓ İskelet kası, deri, kemik matriksi ve limfoid dokuda protein sentezini inhibe ederken, protein yıkımını arttırır.
  - ✓ Amino asitlerin karaciğerde glukoneogenez için kullanımını sağlar.
  - ✓ Amino asitlerin kas dokusu tarafından alımını inhibe eder.
- **Lipit metabolizması;**
  - ✓ Yağ dokusunda **lipolizi uyarır,** böylece plazma yağ asidi ve gliserol düzeylerinde artışa neden olur.
  - ✓ **Ekstremitelerde lipolize, yüz ve gövdede ise lipogeneze** neden olur.
- **Bağışıklık sistemi (immün sistem;**
  - ✓ İmmün yanıtı baskılayıcı etkisi nedeniyle lenfoid dokuda atrofiye yol açar.
  - ✓ Lenfoit doku atrofisi ise immün globulinlerin, eozinofil, lenfosit ve makrofajların sentezini azaltır.
- **Enflamatuar reaksiyonlar;**
  - ✓ Enflamatuar yanıtı azaltır. Bu etkisini fosfolipaz A2 enzim inhibisyonu ile sağlar.
  - ✓ Fibroblast proliferasyonunu inhibe eder.
  - ✓ Kapiller damar geçirgenliğini azaltarak ödem oluşumunu önler.
  - ✓ Lizozom ve sekretuar granül membranlarının stabilizasyonunu arttırır.
- **Diğer etkiler;**
  - ✓ Organizmanın strese yanıtını sağlar.
  - ✓ Normal su ve elektrolit dengesine katkı sağlar.
  - ✓ Normal kan basıncının düzenlenmesine katkı sağlar.
  - ✓ Bağırsaklardan kalsiyum emilimini azaltır.
  - ✓ Alerjik reaksiyonlara yanıtı azaltır.

13. Aşağıdaki hormonlardan hangisinin kan glukoz derişimini artırıcı etkisi yoktur? (Eylül-2003)

A) Büyüme hormonu
B) Progesteron
C) Glukagon
D) Kortizol
E) Adrenalin

Doğru cevap: B

Soruda, anti-insülinik hormonların bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Büyüme Hormonu, anti-insülinik** etkisiyle karbonhidrat metabolizmasını etkiler ve glukoneogenezi arttırır. Dokulara glukoz girişini azaltır.

Hormon Metabolizması

- **Glukagon, karaciğerde glikojenoliz** ve **glukoneogenezi hızlandırarak**, kan glukoz düzeyinin yükselmesini sağlar.
- **Kortizol,** glukoneogenezi hızlandırır. Ayrıca glukozun periferik dokuya girişini azaltır. Net etkisi kan glukozunu artırmak şeklindedir.
- **Adrenalin,** hem karaciğerde hem de kaslarda glikojeninin yıkılmasını uyarır ve kan glukoz düzeyini yükseltir.
- **Progesteronun** kan şekeri üzerine herhangi bir **etkisi yoktur.**

14. Aşağıdakilerden hangisi sentez edildiği yerde depolanmadan sentez hızına göre pasif difüzyonla salınır? (Eylül-1994)

A) Glukagon B) Testosteron
C) ADH D) Adrenalin
E) İnsülin

Doğru cevap: B

Soruda, steroit hormonların depolanmadan, sentezlenir sentezlenmez salınımının gerçekleştiğinin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Suda çözünen peptit yapılı hormonlar** ve **katekolaminler**, sentezlendikleri hücrelerde bir miktar **depolanırlar. Uyarı gelince kana verilirler.**
- **Steroit yapılı hormonlar** ise **sentezlenir sentezlenmez dolaşıma verilirler**. Sentez hızları sekresyon hızlarını belirler. Sentezlendikleri dokuda depolanmazlar.
- Bu soruda **testosteron** steroit yapılı, diğerleri ise peptit yapılı hormonlardır.

15. Kortizol sentezi için gerekli olan, adrenal korteksin zona fasikülata tabakasında bulunup zona glomerüloza tabakasında bulunmayan enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2010)

A) p450 scc
B) 11 β-Hidroksilaz
C) 17 α-Hidroksilaz
D) 21-Hidroksilaz
E) 18-Hidroksilaz

Doğru cevap: C

Steroit hormon sentezinde görevli enzimler ve bunların görevleri her zaman için sorulma potansiyeline sahiptir.

- **Sitokrom P450 scc,** (yan zincir parçalayıcı enzim), **11-β hidroksilaz** ve **21-hidroksilaz** hem zona glomerüloza hem de zona fasikülata tabakasında bulunur ve her iki yolda ortak olarak görev alırlar.
- **17α-Hidroksilaz** enzimi yalnızca **zona fasikülataya özgü olup**, kortizol sentezinden sorumludur.
- **18- Hidroksilaz** (aldosteron sentaz) ise yalnızca zona glomerülozaya özgü olup kortikosterondan aldosteron sentezini sağlar.

16. Adrenal kortekste 21-α hidroksilaz eksikliği aşağıdaki hastalıklardan hangisine neden olur? (Eylül-1997)

A) Primer aldosteronizm B) Turner sendromu
C) Cushing sendromu D) Testiküler feminizasyon
E) Konjenital adrenal hiperplazi

Doğru cevap: E

Soruda, en temel bir bilgi, yani 21-α hidroksilaz eksikliğinin konjenital adrenal hiperplaziye neden olduğunun bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Konjenital adrenal hiperplazi (Adrenogenital sendrom);**
  - ✓ **% 90 oranında 21-α hidroksilaz** enzim eksikliğine, % 10 oranında ise **11-β hidroksilaz** enzim eksikliğine bağlı olarak gelişir.
  - ✓ Hastalığın geliştiği olgularda hem **kortizol** hem de **aldosteron sentezi azalmıştır.**
  - ✓ Kortizol düzeylerindeki azalmaya yanıt olarak **ACTH düzeyleri artmıştır.**
  - ✓ **ACTH artışı** kolesterolden steroit hormon sentezinde hız kısıtlayıcı olan **sit P450 scc enzim kompleksini aktive** eder. Bu durumda **21-α hidroksilaz** ve **11-β hidroksilaz** gibi enzimler bulunmadığından kortizol ve aldosteron sentezi aksar.
  - ✓ Steroit hormon sentezi androjenlere doğru kayar.
  - ✓ Adrenal androjenlerin sentezindeki artış ise **maskülinizasyona** neden olur.
  - ✓ Kadınlarda tanısı **yeni doğan kız çocuklarında belirsiz genital bölgeyle** tipiktir. Ayrıca **kadın hastalarda hirsutizm, erkek tipi kıllanma (virilizasyon)** görülür. **Erkeklerde de erken puberte gelişimine (puberte prekoks)** yol açar.
  - ✓ **11β-hidroksilaz** eksikliği olan hastalarda **hipertansiyon ve virilizm görülür.** Bu hastalarda **11-deoksikortizol düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunur.**
  - ✓ Tanı; idrarla 17 - ketosteroit atılımı artmış, 17 - OH kortikosteroit atılımı ise azalmıştır.

"Steroit hormon sentezi" başlıklı şekile bakınız.

17. Steroit hormon biyosentezinde 21-hidroksilaz eksikliği sonucu aşağıdakilerden hangisinin artması en olasıdır? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Aldosteron B) Kortizol
C) 17-Hidroksiprogesteron D) Kortikosteron
E) Deoksikortikosteron

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **OH progesteron artışı ile seyreden enzim eksikliği aşağıdakilerden hangisidir?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) 21-Alfa hidroksilaz
> B) 3-Beta hidroksisteroit dehidrojenaz
> C) 17-Alfa hidroksilaz
> D) C_{20-22} Desmolaz
> E) C_{17-20} Liyaz
>
> ***Doğru cevap: A***

- Steroit hormonlar adrenal kortekste **kolesterolden** sentezlenmektedir.
  - ✓ **Kolesterolün SitP-450 scc** (20-22 desmolaz) enzim kompleksi tarafından **pregnenolona** çevrilmesi ile steroit hormon sentezi başlar ve bu reaksiyon düzenleyici basamağı oluşturur.
  - ✓ Bütün **steroit hormonlar,** kolesterolden ilk sentezlenen **pregnenolondan** türer.
  - ✓ Pregnenolon, **3-β-hidroksisteroiddehidrojenaz** etkisi ile oksitlenerek **progesterona** döner ve daha sonra **karma fonksiyonlu oksidaz**lar tarafından diğer steroit hormonlara döner.
  - ✓ Bu metabolik yoldaki herhangi bir bozuklukta, etkilenmiş olan basamağın aşağısındaki hormonların sentezinde azalma veya öncü metabolitlerde birikme ile seyreden ciddi durumlar görülür.
  - ✓ **21 α-hidroksilaz eksikliği** konjenital **adrenal hiperplazinin en sık** nedenidir ve bu enzim eksikliğine bağlı olarak **progesteron ve 17-OH progesteron düzeyleri artmıştır.**

18. Aldosteron aşağıdakilerden hangisinin kan düzeyini düzenler? (Eylül-1989, Nisan-1993)

A) Sodyum
B) Kalsiyum
C) Magnezyum
D) Çinko
E) Kobalt

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, aldosteronun özelliklerinin bilinmesidir.

- **Aldosteron;**
  - ✓ **Böbrek nefronlarında distal kıvrımlı tubuluslar** ve **toplayıcı kanallara** etki ederek **sodyum iyonlarının geri emilimini (reabsorbsiyon) arttırırken, potasyum** ve **hidrojen iyonlarının da idrarla atılımını arttırır.** Böylece vücudun sodyum ve potasyum dengesi sağlanmış olur.
  - ✓ **Böbrek tubulus hücrelerinde** hem **sodyum kanallarının sayısını arttırarak** hem de **ATP sentezini arttırarak** sodyum iyonlarının reabsorbsiyonuna aracılık eder.
  - ✓ Ayrıca tükrük bezleri, ter bezleri ve gastrointestinal kanalda da sodyum taşınmasını uyarmaktadır.

19. Aşağıdaki enzimlerden hangisi, adrenal korteksteki glukokortikoit sentez yolunda <u>yer almaz</u>? (Nisan 2016 Orijinal)

A) 21-Hidroksilaz
B) 11 β-Hidroksilaz
C) 18-Hidroksi dehidrojenaz
D) 17 α-Hidroksilaz
E) 3 β-Hidroksi steroit dehidrojenaz

Doğru cevap: C

20. Aldosteron sentezi için aşağıdaki enzimlerden hangisine ihtiyaç <u>yoktur</u>? (Nisan 2014 Orijinal)

A) 3 β-Hidroksi steroit dehidrojenaz
B) 11 β-Hidroksilaz
C) 17 α-Hidroksilaz
D) 21-Hidroksilaz
E) 18-Hidroksilaz

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki enzimlerden hangisi zona glomerülozaya özgüdür?** (Nisan-2014 Benzeri, Nisan-2016 Benzeri)
>
> A) 3 β-Hidroksi steroit dehidrojenaz
> B) 11 β-Hidroksilaz
> C) 18-Hidroksilaz
> D) 17 Alfa-hidroksilaz
> E) 21-Hidroksilaz
>
> ***Doğru cevap: C***

Steroit hormonların temel etkileri ve bunların sentezinde görev alan enzimler her zaman TUS'da önemli konulardan bir olmuştur. Bu sorunun amacı zona fasikülata ile zona glomerülozada yer alan ve almayan başlıca enzimlerin kıyaslanmasıdır.

- **Kolesterolün** sit P-450 **scc** (20-22 desmolaz) enzim kompleksi tarafından **pregnenolona çevrilmesi** ile steroit hormon sentezi başlar ve bu reaksiyon **düzenleyici basamağı** oluşturur.
- **Sit P450 enzimleri NADPH** ve **moleküler oksijen** gerektirir. **Bütün steroit hormonlar**, kolesterolden ilk sentezlenen **pregnenolondan** türer.
- Pregnenolon, **3-β-hidroksi steroit dehidrojenaz** etkisi ile oksitlenerek **progesterona** döner ve daha sonra **karma fonksiyonlu oksidaz**lar tarafından diğer steroit hormonlara döner.
- **Sitokrom P450 scc,** (yan zincir parçalayıcı enzim), **3-β hidroksi steroit dehidrojenaz, 11β-hidroksilaz** ve 21- hidroksilaz hem zona glomerüloza hem de zona fasikülata tabakasında bulunur ve her iki yolda ortak olarak görev alırlar. 17-α hidroksilaz enzimi yalnızca **zona fasikülataya özgü olup,** kortizol sentezinden sorumludur.
- **18- Hidroksilaz** (aldosteron sentaz) ise yalnızca **zona glomerülozaya özgü olup kortikosterondan aldosteron sentezini sağlar.**

21. Aşağıdaki steroit hormonlardan hangisi, böbreklerden potasyum ve hidrojen atılımı ile tübül hücresine sodyum geri emilimini <u>en çok</u> arttırır? (Eylül-1989, Nisan-2009)

A) Aldosteron
B) Kortikosteron
C) Kortizol
D) Deoksikortikosteron
E) Kortizon

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, aldosteronun özelliklerinin bilinmesidir.

- **Aldosteron, böbrek nefronlarında distal kıvrımlı tubuluslar ve toplayıcı kanallara** etki ederek **sodyum iyonlarının geri emilimini (reabsorbsiyon) arttırırken, potasyum ve hidrojen iyonlarının da idrarla atılımını arttırır.** Böylece vücudun sodyum ve potasyum dengesi sağlanmış olur.

22. 18-Hidroksilaz eksikliğinde aşağıdakilerden hangisinin biyosentezi etkilenir? (Nisan-1998)

A) Kortizon
B) Progesteron
C) Dehidroepiandrosteron
D) Östrogen
E) Aldosteron

Doğru cevap: E

Soruda, steroit sentezinde görevli enzimler ve bu enzimlerin rol aldığı basamakların bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Mineralokortikoit sentezi zona glomerülozada gerçekleşir.** Kortikosteron zona glomerüloza tabakasında bulunan **18-hidroksilaz** sayesinde **aldosterona** dönüşür.
- Serum **potasyum konsantrasyonunun arttığı** koşullarda **mitokondriyal bir enzim olan 18-hidroksilaz (aldosteron sentaz)** enzim aktivitesinin artması **kortikosterondan aldosteron sentezini arttırır.** Böylece **aldosteron etkisi ile fazla potasyum iyonlarının idrar yolu ile vücuttan uzaklaştırılması** sağlanmış olur.
- 18- hidroksilaz eksikliğinde, aldosteron sentezi gerçekleşmez. Bu enzim eksik ise **sadece aldosteron biyosentezi etkilenir, adrenal hiperplazi görülmez.**

23. Hipoaldosteronizmden şüphelenilen bir hastada teşhis için, aşağıdakilerin hangisinde verilen iyonların tükürükteki oranına bakılır? (Nisan-2007)

A) Na^+/HCO_3^-
B) Na^+/Cl^-
C) Na^+/Ca^{+2}
D) Na^+/K^+
E) K^+/Cl^-

Doğru cevap: D

Soru ilk bakışta zor bir tanısal metot sorusu gibi görünmekle birlikte, soruda asıl sorgulanan şey aldosteronun sodyum ve potasyum iyon dengesinde görevli olduğudur.

- Aldosteron, **böbrek nefronlarında distal kıvrımlı tubuluslar ve toplayıcı kanallara** etki ederek **sodyum iyonlarının geri emilimini (reabsorbsiyon) arttırırken, potasyum** ve **hidrojen iyonlarının da idrarla atılımını arttırır.** Böylece vücudun sodyum ve potasyum dengesi sağlanmış olur.
- **Aldosteron ayrıca tükrük bezleri, ter bezleri** ve **gastrointestinal kanalda** da sodyum taşınmasını uyarmaktadır. Hipoaldosteronizmde, hipertansiyon, hipokalemi, hipernatremi ve alkaloz bulunur.

24. Dihidrotestosteron sentezine özgü olan enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2008)

A) 18-Hidroksilaz
B) 18-Hidroksi dehidrojenaz
C) 21-Hidroksilaz
D) 5-α Redüktaz
E) Aromataz

Doğru cevap: D

Soruda, steroit hormon sentezinde görevli enzimler sorgulanmaktadır.

- **Testosteron** hedef dokularda **5-α redüktaz** enziminin etkisi **ile dihidrotestosterona** dönüşür.
- Prostat kanseri insanlarda androjen bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır. **Prostatta testosteronu dihidrotestosterona dönüştüren 5-α redüktaz enzimi** bulunmaktadır. 5-α redüktaz enzim **antagonisti olan finasterit, benign prostat hipertrofisinde kullanılmaktadır.**
- **18-hidroksilaz** ve **18-hidroksisteroit dehidrojenaz** enzimleri mineralokortikoitlerin **(aldosteron) sentezinde** kullanılan enzimlerdir.
- **21-hidroksilaz** enzimi glukokortikoit ve mineralokortikoit sentezlerinde ortak enzimdir.
- **Aromataz** enzimi ise **androjenlerin östradiole** dönüşümünde kullanılan bir enzimdir.

25. Aşağıdakilerden hangisi fetoplasental ünitenin normal fonksiyon gördüğünün en iyi göstergesidir? (Eylül- 2000)

A) Östradiol (E2)
B) Östriol (E3)
C) Testosteron
D) Östron (E1)
E) Aldosteron

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, estriol hormonuna ait çok temel bir bilginin bilinmesidir.

- **Fetoplasental ünitenin değerlendirilmesinde,** en iyi göstergeler, burada üretilen **östriol ve human plasental laktojen** düzeyleridir.

26. Aşağıdaki hormonlardan hangisi, plazmada seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) en düşük oranda bağlanır? (Eylül-2006)

A) Testosteron
B) Progesteron
C) Dihidrotestosteron
D) Östron
E) Östradiol

Doğru cevap: B

Çok fazla ayrıntı içeren zor bir sorudur.

- **Steroit hormonlar;**
  - ✓ Sentez bölgelerinden hedef organlara kan yolu ile taşınırlar.
  - ✓ **Hidrofobik özelliklerinden dolayı bir plazma proteinine bağlanarak** taşınırlar.
  - ✓ **Albümin,** steroit hormonlar için **özgün olmayan bir taşıyıcı** olarak rol oynarken, **özgün plazma steroit taşıyıcı proteinler** bu hormonları albüminden daha sıkı bir şekilde bağlarlar. **Örneğin; transkortin, kortizol, kortikosteron** ve **progesteronun, seks hormonu bağlayıcı protein** ise **cinsiyet hormonlarının taşınmasından** sorumludur.
  - ✓ **Testosteron ve dihidrotestosteron,** % 60 -75'i plazmada seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG), % 20 40'ı albümine bağlanırken, % 1 - 2'lik kısım ise testosteronun biyolojik aktif fraksiyonu olan serbest fraksiyonu **oluşturur.**

✓ **Östradiol** ve **östron hormonunun % 97'si** plazmada **seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG)** ve **albümine** bağlanırken, **% 3'lük** kısım ise **hormonun biyolojik aktif fraksiyonu olan serbest fraksiyonu** oluşturur.

✓ **Progesteron** hormonunun % 97'si plazmada **transkortin** diğer adı ile **kortizol bağlayıcı globuline (KBG)** ve **albümine bağlanırken % 3'ü ise hormonun biyolojik aktif kısmı** olan serbest fraksiyonu oluşturur.

27. Androstenedionun östrona (E1) dönüşümünü katalizleyen enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2017 Orjinal)

A) Aromataz
B) 18-Hidroksilaz
C) Desmolaz
D) 3 β-Hidroksisteroid dehidrogenaz
E) 5 α-redüktaz

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aromataz aşağıdaki hormonların hangisinin sentezinde rol oynayan bir enzimdir?** (Nisan-2004, Nisan-2017 BENZERİ)
>
> A) Androjen
> B) Östrojen
> C) Kortizol
> D) Aldosteron
> E) Progesteron
>
> ***Doğru cevap: B***

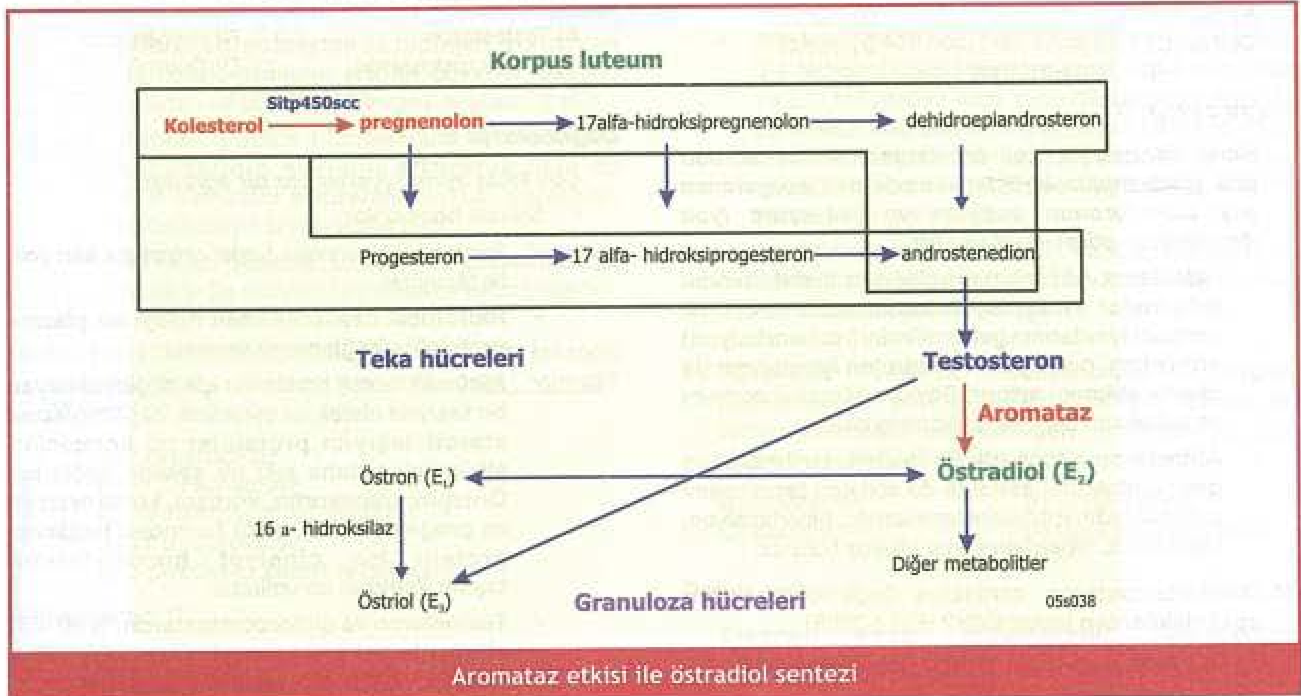
Sorunun amacı; androjenlerin östrojenlere dönüşümününe dair temel bir bilginin bilinmesi istenmektedir.

- **Östrojen hormonu;**
  ✓ **Kadınlarda: overlerin tekal hücrelerinden, periferik dokularda** özellikle de plasenta, cilt, kemik, beyin, gonadlar ve yağ dokusunda androjenlerden (androstenedion) ve adrenal korteksin zona retiküläris hücrelerinden sentezlenir.
  ✓ **Erkeklerde** ise **testisin leydig hücreleri** (interstisyel hücreler) ile adrenal korteksin **zona retikülaris** hücrelerinden sentezlenir.
- **Erkeklerde** androjenler **periferik dokularda** özellikle cilt, kemik, beyin, kas, gonadlar ve yağ dokusunda bulunan **aromataz** enzimi ile östrojene dönüştürülürler.
- **Desmolaz, 18-hidroksilaz** ve **3β-hidroksisteroit dehidrojenaz enzimleri steroit hormon sentezinde kullanılan enzimlerdir.**
- **Testesteronu dihidrotestesterona** dönüştüren **5-α redüktaz** enzimi bulunmaktadır.

"Aromataz etkisi ile östradiol sentezi" başlıklı şekile bakınız.

Steroit Hormonlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Hangi steroit hormonun kanda özel bir taşıyıcısı olmayıp büyük oranda albümine bağlanarak taşınmaktadır...** Aldosteron
2. ***ACTH*'a bağımlı olan ve kolesterolun sitozolden mitokondriye taşınması için esansiyel olan madde hangisidir...** Steroidojenik akut regülatör (StAR) protein



Aromataz etkisi ile östradiol sentezi

İNSÜLİN

1. Aşağıdaki hormonlardan hangisinin reseptörü enzimatik aktiviteye sahiptir? (Eylül-1997)

A) Kortizol
B) Adrenalin
C) İnsülin
D) Tiroksin
E) Aldosteron

Doğru cevap: C

Soruda, insülin reseptörünün özelliği sorgulanmaktadır.

- **İnsülin;**
  - ✓ Hedef dokudaki plazma membranı üzerinde özel reseptörüne kuvvetle bağlanır.
  - ✓ **Membran reseptörü bir glikoproteindir.** Böylece İnsülin fonksiyonunu hücreye girmeden yapar.
  - ✓ İnsülinin hedef hücre membranına bağlanması cAMP'de bir artış meydana getirmemesi bakımından epinefrin ve glukagondan farklıdır.
  - ✓ Hücre içerisindeki etkisini **tirozin kinaz** denilen **reseptörünün otofosforilasyonu ile** gösterir. **β-alt birimdeki tirozin kinaz,** insülin bağlı olmadığı zaman **alfa- alt birimi tarafından inhibe** edilir. Bu inhibisyon insülinin bağlanması ile ortadan kalkar.
  - ✓ İnsülinin reseptörü olan tirozin kinaza bağlanması ile reseptörde dimerizasyon oluşur ve reseptörde bulunan tirozinler otofosforilasyon ile fosforillenir. Bu sistemin çalıştırılması **mitojenle aktive edilen protein kinazı** (MAPK) çalıştırır.
  - ✓ **MAPK nükleusa geçerek bazı transkripsiyon faktörlerini aktifler** ve **böylece gen uyarılması yaratılır.**
  - ✓ Böylece **hücre proliferasyonu** ve **farklılaşması** oluşur. **Yani "insülinin büyüme ve proliferasyonla ilgili olan etkilerine mıtojenle aktıve edilen proteın kınaz (mapk)"** aracılık etmektedir.
- **Kortizol, tiroksin ve aldosteron yağda eriyen hormonlar olup,** reseptörleri hücre içindedir.
- **Adrenalinin reseptörü** ise, hücre membranı üzerindedir. Ancak **adrenalin** reseptörüne bağlandığında **adenilat siklazı direkt uyaramaz.** Önce Gs-alfa subünitini aktive eder. Gs-alfa, membran üzerinde hareket ederek adenilat siklazı uyarır. Sonuç hücre içerisinde cAMP artar. Adrenalin cAMP üzerinden protein kinaz A'yı aktive ederek çeşitli enzimleri fosforiller.

2. Hücrede, insülinin insülin reseptörüne bağlanmasından sonra aşağıdaki olaylardan hangisi gerçekleşmez? (Eylül-2003)

A) Reseptörün fosforile olması
B) Reseptörün tirozin kinaz aktivitesinin artması
C) Reseptörün hücre içine alınması
D) Hücre içi cAMP derişiminin artması
E) mRNA sentezinin artması

Doğru cevap: D

Soruda, insülin reseptörünün temel özelliklerinin bilinmesi amaçlanmıştır.

İnsülin etkisinin mekanizması:

- İnsülin karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi çoğu dokuda, hücre membranlarında bulunan yüksek afiniteli özgün reseptörlerine bağlanır. Bu çeşitli biyolojik etkilerle sonuçlanan şelale tarzındaki bir reaksiyonun ilk basamağıdır.
- **İnsülin reseptörü;**
  - ✓ **İnsülin**, hedef dokudaki plazma membranı üzerinde özel reseptörüne bağlanır. **Membran reseptörü bir glikoproteindir.** Böylece İnsülin fonksiyonunu hücreye girmeden yapar. İnsülinin hedef **hücre membranına bağlanması c-AMP'da bir artış meydana getirmemesi** bakımından epinefrin ve glukagondan farklıdır.
  - ✓ İnsülin reseptörü, tek bir polipeptit olarak sentezlenir, glikozillenir ve alfa-beta subünitlerine ayrılır. Bunlar, daha sonra disülfid bağlarıyla bağlı bir tetramer oluşturmak üzere bir araya gelirler. Her beta- subünitinin hidrofobik bölümünü plazma membranı içinde yer alır. Hücre dışında bulunan alfa-subüniti insülin bağlanma bölgesi içerir. **Beta-subünitinin tirozin kinaz aktivitesi vardır.**
  - ✓ Tirozin kinaz **"İnsülin Reseptör Substrat (İRS)"** adı verilen bir **peptidin tirozinlerini fosforile eder. Fosforile İRS** birçok hücre içi proteinle etkileşerek bir dizi fosforilasyon-defosforilasyon olayını başlatır.
- **İnsülinin membran etkileri:**
  - ✓ Bazı dokularda, (örnek: iskelet kası, kalp kası ve yağ dokusu) insülin varlığında glukoz taşınması (GLUT- 4) artmaktadır.
  - ✓ İnsülin, glukoz taşıyıcıların, hücre içinden hücre yüzeyine doğru hareketini sağlamaktadır. (Bazı dokular glukoz taşınımı için insülinden bağımsız sistemlere sahiptirler. Örnek: Hepatositler, eritrositler, sinir sistemi hücreleri, intestinal mukoza, böbrek tubulus ve kornea hücreleri, glukoz alımı için insüline gerek duymazlar.)
- **Reseptör düzenlenmesi:**
  - ✓ İnsülin bağlandıktan sonra, hormon reseptör kompleksi hücre içine alınır.
  - ✓ Hücre içine alınan **insülin, lizozomlarda glutatyon transhidrojenaz ile yıkılır.**
  - ✓ Reseptörler de yıkılabilir, fakat çoğu hücre yüzeyine geri dönerler.
  - ✓ Yüksek insülin düzeyleri reseptör yıkımını arttırır, böylece, yüzey reseptörlerinin sayısı azaltılır. Bu bir tip aşağı doğru düzenlenmedir (down regulation).
- **İnsülin aktivitesinin süresi:**
  - ✓ İnsülin bağlanması, çok geniş etkilere yol açar.
  - ✓ En erken yanıt glukozun hücre içine girişinin artmasıdır. Bu olay, insülin membran reseptörüne bağlandıktan sonra saniyeler içinde meydana gelir.

✓ İnsülinin neden olduğu enzimatik aktivite değişiklikleri ise, dakikalar veya saatlerle meydana gelir. Bu, varolan proteinlerin fosforilasyon durumlarındaki değişiklikleri gösterir.

✓ İnsülin, aynı zamanda bir çok enzimin miktarını da arttırır, örnek: glukokinaz, fosfofruktokinaz ve pirüvat kinaz gibi. Bunun için, saatler veya günler gereklidir. Bu değişiklikler, gen transkripsiyonu, mRNA ve enzim sentezindeki artmayı yansıtır.

3. Reseptöründe tirozin kinaz aktivitesi olan hormon aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1999)

A) Adrenalin
B) Noradrenalin
C) İnsülin
D) Glukagon
E) Tiroit uyarıcı hormon

Doğru cevap: C

Soruda, insülin reseptörünün özelliği sorgulanmaktadır.

- **İnsülin** reseptörünün alfa ve beta olmak üzere 2 subüniti vardır. Beta subünitin hidrofobik bölümü plazma membranı içinde yer alır. Hücre dışında bulunan **alfa-subüniti** insülin bağlarken, beta subunitinin sitozolik bölümü, **tirozin kinaz** aktivitesine sahiptir ve insülin tarafından aktive edilir.

4. Hücre içinde fosfodiesterazı aktive ederek cAMP'yi azaltan hormon aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1997)

A) Progesteron
B) Kortizol
C) İnsülin
D) Tiroksin
E) Tiroit stimüle edici hormon

Doğru cevap: C

Soruda, insülin etki mekanizması sorgulanmaktadır.

- **İnsülin**, hücre içinde, **cAMP'yi yıkıp 5' AMP' ye çeviren fosfodiesteraz enzimini** aktive eder. Böylece insülin cAMP 'nin yıkımını hızlandırarak, düzeyini düşürür.
- Bu etki, Gi üzerinden adenilat siklazı inhibe ederek cAMP'yi azaltan somatostatin gibi hormonlardan farklıdır.

5. Aşağıdakilerden hangisi insülinin etkisi değildir? (Nisan-1998)

A) Hücre içi cAMP'yi arttırır.
B) Protein sentezini arttırır.
C) mRNA ve DNA sentezini arttırır.
D) Yağ dokusuna glukoz girişini arttırır.
E) Kas dokusuna glukoz girişini arttırır.

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, insüline ait temel özelliklerin bilinmesidir.

- **İnsülin;**
  - ✓ Hücre içinde, **cAMP'yi yıkıp 5' AMP 'ye çeviren fosfodiesteraz enzimini** aktive eder. Böylece insülin cAMP 'nin yıkımını hızlandırarak, düzeyini düşürür.
  - ✓ **Glukozun dokularda kullanılmasını, glikojen depolanmasını, yağ asit sentezini, amino asit alımını ve protein sentezini arttırır.**
  - ✓ **Karaciğerde albümin gibi pek çok proteinin sentezini artırır.** Protein sentezini direkt olarak artırır. İnsülin **ribozom seviyesinde etki ederek bu organellerin mRNA'dan haber tercümesi kapasitesini artırır.**
  - ✓ **DNA sentezini hızlandırır** ve dolayısıyla büyüme ve gelişmeyi etkiler.
  - ✓ **Glukoneogenez, glikojenoliz** ve **lipolizi inhibe** eder.
  - ✓ **Yağ dokusu ve kaslarda** bulunan ve bu dokulara glukoz girişini sağlayan taşıyıcı **GLUT- 4**'tür. insülinle uyarılabilen tek taşıyıcı GLUT-4 'tür.

6. İnsülin aşağıdaki enzimlerden hangisini inhibe eder? (Eylül-1988)

A) Fosfofruktokinaz
B) Glukokinaz
C) Heksokinaz
D) Pirüvat kinaz
E) Glukoz-6-fosfataz

Doğru cevap: E

İnsülinin çeşitli metabolik aktiviteler ve hız kısıtlayıcı enzimler üzerindeki etkileri sık olarak sorulan bir soru başlığıdır. Bu soruda da insülinin bazı önemli düzenleyici enzimler üzerindeki etkinliği sorgulanmaktadır.

- **İnsülin;**
  - ✓ Hücreye alınan glukozun kullanılması için, **pirüvat kinaz, fosfofruktokinaz ve glukokinaz enzimlerini aktive ederek glikolizi uyarır.**
  - ✓ **Heksokinaz** enzimi de glikoliz enzimidir. Ancak bu enzim insülin ile regüle edilmez.
  - ✓ İnsülin glukoneogenezle ilgili enzimleri ise inhibe eder. Bu enzimler; pirüvat karboksilaz, fosfoenol pirüvat karboksikinaz, fruktoz-1,6-bifosfataz ve glukoz-6-fosfatazdır.
  - ✓ **Sonuç;** yukarıdaki soruda, dört glikoliz enzimi arasında, **tek glukoneogenez enzimi glukoz-6-fosfataz** olup, **insülin tarafından inhibe edilir.**

İnsülinin etki ettiği başlıca enzimler

İnsülinin etkinliğini arttırdığı enzimler (Glukagonla inhibe olan enzimler)	İnsülinin etkinliğini azalttığı enzimler (Glukagonla aktive olan enzimler)
Glikojen sentaz	Glikojen fosforilaz
Pirüvat dehidrojenaz	Pirüvat karboksilaz
Glukokinaz	PEP karboksikinaz
Fosfofruktokinaz-1	Fruktoz-1, 6-bifosfataz
Fosfofruktokinaz-2	Fruktoz-2, 6-bifosfataz
Pirüvat kinaz	Glukoz-6-fosfataz
Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz	Hormon sensitif lipaz
Asetil-KoA karboksilaz	Karnitin açiltransferaz
HMG-KoA redüktaz	Protein kinaz A
Lipoprotein lipaz	Fosforilaz kinaz
Gliserol fosfat açiltransferaz	HMG-KoA sentaz (mitokondriyal izoenzim)
MAP kinaz	
Fosfoprotein fosfataz	
Fosfodiesteraz	
Sitrat liyaz	

7. İnsülin aşağıdaki enzimlerden hangisinin aktivitesini azaltır? (Nisan-1990, Eylül-1995)

A) Pirüvat dehidrojenaz
B) Fosfodiesteraz
C) Glikojen fosforilaz
D) Pirüvat kinaz
E) Asetil-KoA karboksilaz

Doğru cevap: C

İnsülinin çeşitli metabolik aktiviteler ve hız kısıtlayıcı enzimler üzerindeki etkileri sık olarak sorulan bir soru başlığıdır. Bu soruda da insülinin bazı önemli düzenleyici enzimler üzerindeki etkinliği sorgulanmaktadır.

- **İnsülin;**
  - ✓ Hücrelere glukoz taşınmasının ardından, glikoliz ve glikojen sentezini arttırır.Ayrıca, glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, glukozun glikojen şeklinde depolanmasını sağlar.
  - ✓ Soruda verilen seçeneklerde yer alan **glikojen fosforilaz** glikojenolizde düzenleyici enzim olup **insülinle inhibe** olurken, glukagon ve epinefrinle aktive olur.
  - ✓ **Pirüvat kinaz, fosfofruktokinaz ve glukokinaz sentezini artırarak glikolizi uyarır.**
  - ✓ Tam tersi, insülin **glukoneogenezle ilgili enzimleri inhibe eder**. Bunlar; **pirüvat karboksilaz, fosfoenol pirüvat karboksikinaz, fruktoz-1,6-bifosfataz ve glukoz-6-fosfatazdır.**
  - ✓ **Glukokinaz** aktivitesini artırdıkça, karaciğerde **glukoz- 6- fosfat miktarı artar.** Glukoz -6 –fosfat, glikojen sentezinde düzenleyici enzim olan **glikojen sentazı uyarır.** Böylece glukoz, **glikojen şeklinde karaciğerde depolanır.**
  - ✓ Aerobik glikolizin son ürünü olan pirüvatı, asetil-KoA'ya çeviren **pirüvat dehidrojenaz** enziminin **aktivatörüdür.**
  - ✓ **Yağ asit sentezinde** hız kısıtlayıcı enzim olan **asetil-KoA karboksilaz** ve kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan **HMG- KoA redüktazı defosforile ederek aktive** eder. **Böylece insülin lipogenezi uyarır.**
  - ✓ **Lipoprotein lipazın aktivitesini artırarak** kanda dolaşan **trigliseritlerin yıkılmasını** ve **yağ dokusuna girerek depolanmalarını artırır.**
  - ✓ **İnsülin, glukagon ve epinefrin etkisiyle artan lipolizi azaltır. Bunu özellikle hormon sensitif lipazı defosforile edip inaktif hale getirerek sağlar.** Sonuç olarak insülin yağ dokusunda, yağ asitlerinin **triaçilgliserol şeklinde depolanması** kolaylaşır.

8. İnsülin/glukagon oranının artması aşağıdakilerden hangisinin aktivitesini azaltır? (Nisan-2000, Nisan-2013)

A) Glukokinaz
B) PEP karboksikinaz
C) Pirüvat kinaz
D) Asetil-KoA karboksilaz
E) Fosfofruktokinaz

Doğru cevap: B

İnsülinin çeşitli metabolik aktiviteler ve hız kısıtlayıcı enzimler üzerindeki etkileri sık olarak sorulan bir soru başlığıdır. Bu soruda da insülinin bazı önemli düzenleyici enzimler üzerindeki etkinliği sorgulanmaktadır.

- **Fosfoenol pirüvat (PEP) karboksikinaz** enzimi glukoneogeneze özgü bir enzim olup glukagon ile aktive olur. Bu enzimin aktivitesi, insülinin artışı ya da insülin/glukagon oranının artışı sonucu baskılanır. Böylelikle **glukoneogenez** inhibe edilmiş olur.
- **Hormon duyarlı lipaz,** yağ yıkımının düzenleyici enzimi olup, yağ dokuda depolanmış triaçilgliserollerden yeğ asitlerini serbestleştiren enzimdir.
- **Glukokinaz,** karaciğer ve pankreasta bulunan bir enzim olup tokluk durumunda hipergliseminin engellenmesinde rol alır. İnsülin hakimiyetinde defosforile olarak aktiftir.
- **Pirüvat kinaz,** glikolizin düzenleyici enzimidir. **İnsülin hakimiyetinde** defosforile olarak aktiftir.
- **Asetil-KoA karboksilaz,** yağ sentezinin düzenleyici enzimidir. **İnsülin hakimiyetinde** defosforile olarak aktiftir.
- **Fosfofruktokinaz,** glikolizin düzenleyici enzimidir. **İnsülin hakimiyetinde** defosforile olarak aktiftir.

İnsülinin etki ettiği metabolik yollar

İnsülinle hızlanan anabolik olaylar (= Glukagon ile yavaşlayan olaylar)	İnsülin ile yavaşlayan katabolik olaylar (= Glukagon ile hızlanan olaylar)
• Glikoliz • Glikojen sentezi • Karaciğerde yağ asit sentezi • Yağ dokusunda yağ asit sentezi • Yağ dokusuna glukoz girişi • Yağ dokusunda triaçilgliserollerin depolanması • Kolesterol sentezi • Kas ve karaciğerde protein sentezi • DNA ve RNA sentezi • Büyüme	• Glikoneogenez • Glikoneojenez • Glikojenoliz • Karaciğerde yağ asit yıkımı • Yağ dokusunda lipoliz • Karaciğerden kana serbest glukoz çıkışı • Yağ dokusunda triaçilgliserollerin yıkımı • Karnitin mekiği ile yağ asitlerin mitokondriye taşınması • Protein yıkımı • Karaciğerde keton cisimlerinin sentezi

İnsülinin etki ettiği başlıca enzimler	
İnsülinin etkinliğini arttırdığı enzimler (Glukagonla inhibe olan enzimler)	**İnsülinin etkinliğini azalttığı enzimler (Glukagonla aktive olan enzimler)**
• Glikojen sentaz • Pirüvat dehidrojenaz • Glukokinaz • Fosfofruktokinaz-1 • Fosfofruktokinaz-2 • Pirüvat kinaz • Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz • Asetil-KoA karboksilaz • HMG-KoA redüktaz • Lipoprotein lipaz • Gliserol fosfat açiltransferaz • MAP kinaz • Fosfoprotein fosfataz • Fosfodiesteraz Sitrat liyaz	• Glikojen fosforilaz • Pirüvat karboksilaz • PEP karboksikinaz • Fruktoz-1, 6-bifosfataz • Fruktoz-2, 6-bifosfataz • Glukoz-6-fosfataz • Hormon sensitif lipaz • Karnitin açiltransferaz • Protein kinaz A • Fosforilaz kinaz • HMG-KoA sentaz (mitokondriyal izoenzim)

9. Yüksek insülin düzeyleri varlığında aşağıdakilerden hangisinin aktivitesinde baskılanma gözlenir? (Eylül- 2001)

A) Fosfofruktokinaz-2
B) Fruktoz-2,6-bifosfataz
C) Glukokinaz
D) Pirüvat kinaz
E) Glikojen sentaz

Doğru cevap: B

İnsülinin çeşitli metabolik aktiviteler ve hız kısıtlayıcı enzimler üzerindeki etkileri sık olarak sorulan bir soru başlığıdır. Bu soruda da insülinin bazı önemli düzenleyici enzimler üzerindeki etkinliği sorgulanmaktadır.

- **Fruktoz-2,6-bifosfataz,** glikolizin en önemli düzenleyici enzimi olan fosfofruktokinaz-1'in allosterik aktivatörünü (fruktoz-2,6-bifosfat) fruktoz-6-fosfata katalize eden enzimdir. **Glukagon hakimiyetinde fosforile aktiftir.**
- **Fosfofruktokinaz-2,** glikolizin en önemli düzenleyici enzimi olan fosfofruktokinaz-1'in allosterik aktivatörünü (fruktoz- 2,6-bifosfat) sentezleyen enzimdir.
- **Glukokinaz,** karaciğer ve pankreasta bulunan bir enzim olup tokluk durumunda hipergliseminin engellenmesinde rol alır. Glikolizin düzenleyici enzimidir. **İnsülin hakimiyetinde** defosforile olarak aktiftir.
- **Pirüvat kinaz,** glikolizin düzenleyici enzimidir. **İnsülin hakimiyetinde** defosforile olarak aktiftir.
- **Glikojen sentaz,** glikojen sentezinin düzenleyici enzimidir. **İnsülin hakimiyetinde** defosforile olarak aktiftir.

10. Aşağıdaki enzimlerden hangisi insülin artışı ile inhibe edilir? (Nisan-2007)

A) Lipoprotein lipaz
B) Hormona duyarlı lipaz
C) HMG-KoA redüktaz
D) Asetil-KoA karboksilaz
E) Gliserol fosfat açiltransferaz

Doğru cevap: B

İnsülinin çeşitli metabolik aktiviteler ve hız kısıtlayıcı enzimler üzerindeki etkileri sık olarak sorulan bir soru başlığıdır. Bu soruda da insülinin bazı önemli düzenleyici enzimler üzerindeki etkinliği sorgulanmaktadır.

- **İnsülin;**
  - ✓ Yağ dokusunda **hormona duyarlı lipazı** inhibe ederek triaçilgliserollerin yıkılmasını ve serbest yağ asitlerinin kana çıkışını azaltır.
  - ✓ **Yağ asit sentezinde** hız kısıtlayıcı enzim olan **asetil-KoA karboksilaz** ve kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan **HMG- KoA redüktazı defosforile ederek aktive** eder. **Böylece insülin lipogenezi uyarır.**
  - ✓ **Lipoprotein lipazın aktivitesini artırarak kanda dolaşan trigliseritlerin yıkılmasını ve yağ dokusuna girerek depolanmalarını artırır.**

"İnsülin" başlıklı şekle bakınız.

11. Aşağıdakilerden hangisi insülinin etkilerinden birisidir? (Nisan-1990)

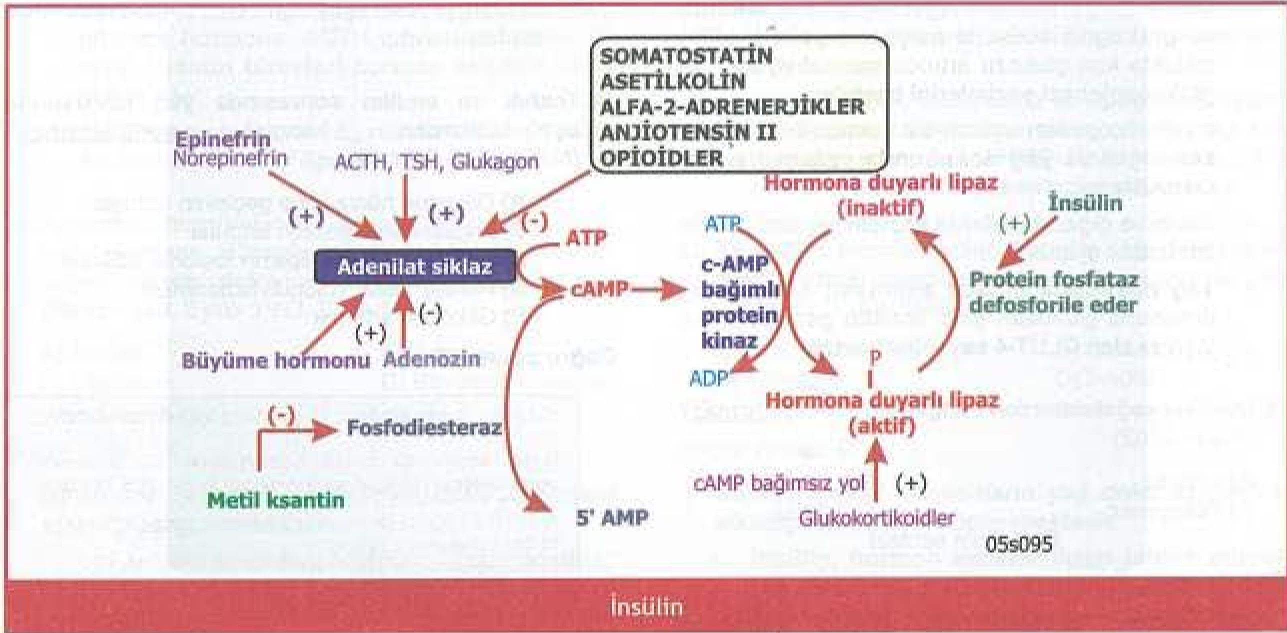
A) Yağ asit sentezi azalır.
B) Glukozun hücre içine girmesini engeller.
C) Glikokinazı inhibe eder.
D) Glukoz-6- fosfatazı inhibe eder.
E) Glikojen depolanmasını azaltır.

Doğru cevap: D

İnsülinin çeşitli metabolik aktiviteler ve hız kısıtlayıcı enzimler üzerindeki etkileri sık olarak sorulan bir soru başlığıdır. Bu soruda da insülinin bazı önemli düzenleyici enzimler ve metabolik aktiviteler üzerindeki etkinliği sorgulanmaktadır.

- **İnsülin,** glukozun dokularda kullanılmasını, glikojen depolanmasını, yağ asit sentezini, amino asit alımını ve protein sentezini arttırır. Karaciğerde albümin gibi pek çok proteinin sentezini artırır.
- **Yağ dokusu ve kaslarda** bulunan ve bu dokulara glukoz girişini sağlayan taşıyıcı GLUT- 4' ü, aktive ederek dokulara glukoz girişini hızlandırır.
- Glukoneogenez, glikojenoliz ve lipolizi inhibe **eder.**
- Glukoz-6-fosfataz glukoneojenez enzimi olup insülinle inhibe olur. Böylece insülin, karaciğerden kana serbest glukozun çıkışını engelleyerek glikojen şeklinde depolanmasını sağlar.

"İnsülinin etki ettiği metabolik yollar" başlıklı tabloya bakınız.



İnsülin

12. Aşağıdakilerden hangisi insülinin etkisi değildir? (Eylül-1990)

A) Beyine glukoz girişi
B) Kalp kasına glukoz girişi
C) Yağ dokusuna glukoz transportu
D) İskelet kas hücrelerine glukoz girişi
E) Kan glukozunu düşürmek

Doğru cevap: A

Bu soruda, insülinin bazı önemli metabolik aktiviteler üzerindeki etkinliği sorgulanmaktadır.

- **Glukozun hücrelere alınma mekanizmaları**
  1. **Sodyum monosakkarit kotransport sistemi (insülin gerektirmez):** Bağırsak epiteli, renal tubulusler, koroit pleksus
  2. **Sodyumdan bağımsız kolaylaştırılmış difüzyon**
- GLUT 4 ile ve **İnsülin bağımlı; iskelet kası, yağ dokusu ve kalp kası**
- **İnsülinden bağımsız;** eritrosit, beyin, karaciğer, gözün kornea ve lensi vb

13. Streste erken dönemde rol almayan hormon aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-1993)

A) Büyüme hormonu
B) Kortizol
C) Adrenalin
D) İnsülin
E) Glukagon

Doğru cevap: D

Soruda, stres hormonları ve insülinin bunlardan birisi olmadığı sorgulanmaktadır.

- **Stres durumunda,** katekolaminler, glukagon, büyüme hormonu ve kortizol gibi **anti insülinik hormonlar artar. İnsülin strese yanıt olarak salınan hormonlardan biri değildir.**

14. İnsülin eksikliğinde aşağıdaki olaylardan hangisi görülür? (Eylül-2012)

A) Kas dokuca glukojenezin hızlanması
B) Karaciğerde glikoneojenezin durması
C) Yağ dokusunda lipolizin hızlanması
D) Karaciğerde yağ asit oksidasyonunun durması
E) Kas ve yağ dokusuna glukoz girişinin hızlanması

Doğru cevap: C

İnsülin ve glukagon metabolizmada birbirine zıt etkili iki temel hormondur. Bu hormonların etkileri çok sık sorulmaktadır.

- **İnsülin anabolizan** bir hormon olup **kanda glukoz artınca** pankreasın beta adacık hücrelerinden **salınır. Karaciğer ve kas dokusunda glikojenezi uyarır, kas** ve **yağ dokusuna glukozun girişini** uyarır. **Karaciğer** ve **yağ dokusunda lipogenezi** uyarırken, **lipolizi önler**. Ayrıca glukoneogenezi inhibe eder.
- **Açlıkta**, kan glukozu düşünce **insülin düzeyleri** azalırken **glukagon düzeyi artar.** Glukagon ise **glikojenoliz, glukoneogenez** ve **lipolize yol açar.** Açığa çıkan yağ asitleri **karaciğerde yağ asiti oksidasyonu**na kayar.

"İnsülinin etki ettiği metabolik yollar" başlıklı tabloya bakınız.

15. İnsülin aşağıdakilerden hangisini hızlandırmaz? (Eylül-2009)

A) Karaciğerde glukoneogenez
B) Karaciğerde yağ asitlerinin sentezi
C) Kasta protein sentezi
D) Yağ dokusunda yağ asitlerinin sentezi
E) Yağ dokusuna glukoz alınması

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, insülinin bazı önemli metabolik aktiviteler üzerindeki etkinliğinin bilinmesidir.

- **Glukoneogenez karaciğerde açlık sırasında ve glukagon** etkisi ile meydana gelir. **İnsülin** toklukta kan glukozu artınca sentezi uyarılır ve **glukoneojenezi enzimlerini baskılar.**
- İnsülin lipogenezi uyaran bir hormon olduğu için, **karaciğer ve yağ dokusunda yağ asitlerinin sentezi** artar.
- **Kasta** ve **diğer dokularda protein sentezi,** İnsülin tarafından uyarılır.
- **Yağ dokusuna glukoz alınması;** Kas ve yağ dokusuna glukozun girişi **insülin** gerektiren tek taşıyıcı olan **GLUT-4 sayesinde artar.**

16. İnsülin aşağıdakilerden hangisinin hızını arttırmaz? (Nisan-2002)

A) Glikoliz
B) Lipogenez
C) Glikojenez
D) Lipoliz
E) Protein sentezi

Doğru cevap: D

Bu soruda, insülinin bazı önemli metabolik aktiviteler üzerindeki etkinliği sorgulanmaktadır.

"İnsülinin etki ettiği metabolik yollar" başlıklı tabloya bakınız.

17. Aşağıdakilerden hangisi insülinin yağ dokusu üzerinde etkilerinden bir değildir? (Nisan-2000)

A) Yağ asti sentezi artışı
B) Gliserol fosfat sentezi artışı
C) Glukoz girişinde artış
D) Lipoprotein lipaz inhibisyonu
E) Hormon sensitif lipaz inhibisyonu

Doğru cevap: D

Sorunun amacı, insülinin dokular üzerinde gösterdiği etkinliklerin bilinmesidir.

- **İnsülin,** kapiller endotel yüzeyinde bulunan **lipoprotein lipaz enzimi aktive eder.** Böylece gıdalarla alınan ve tokluk sırasında kanda dolaşan **şilomikron yapısında yer alan triaçilgliseroller, lipoprotein lipaz** etkisi ile yıkılır. Buradan yağ dokusuna geçer. Orada **tekrar esterleştirilerek triaçilgliserol şeklinde yağ dokusunda depolanır.**

18. Aşağıdakilerden hangisi insülinin etkisi değildir? (Eylül-1998)

A) Yağ asit sentezini arttırır.
B) Glikojen sentezini arttırır.
C) Protein sentezini inhibe eder.
D) Keton üretimini inhibe eder.
E) Glikoneogenezi inhibe eder.

Doğru cevap: C

Bu soruda, insülinin bazı önemli metabolik aktiviteler üzerindeki etkinliği sorgulanmaktadır.

- **İnsülinin etki ettiği metabolik yollarla ilgili tablo incelendiğinde, İnsülin** anabolik etkili bir hormon olup; yağ asit sentezi ve glikojen sentezini arttırır. Katabolik olaylar olan keton üretimi ve glukoneojenezi inhibe eder.

İnsülin, protein sentezini inhibe değil, **aktive eden bir hormondur.**

19. Tokluk ve emilim sonrasında yağ dokusunda aşağıdakilerden hangisi gerçekleşmez? (Nisan-2016 Orijinal)

A) Glikozun hücre içine geçişinin artması
B) Trigliserid sentezinin artması
C) Hormona duyarlı lipazın fosforile edilmesi
D) Pentoz fosfat yolunun hızlanması
E) Glikolizin artması

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Tokluk sonrasında insülin hakimiyetinde, yağ dokusunda aşağıdakilerden hangisi gerçekleşmez?** (Nisan 2016 BENZERİ)
>
> A) GLUT-4 etkisi ile glukozun yağ dokusuna geçişi hızlanır.
> B) Gliseroneogenez hızlanır.
> C) Triaçilgliserollerin yıkımı artar.
> D) NADPH üretimi artar.
> E) Hormon sensitif lipaz inhibe olur.
>
> ***Doğru cevap: C***

İnsülin hakimiyetinde gerçekleşen olayların sorgulanmasına yönelik klasik bir sorudur. Daha önceki TUS'larda benzer birçok örneği mevcuttur.

- Tokluk sırasında artan insülin, **glukoz kullanılmasını, glikojen depolanmasını, yağ sentezi, amino asit alımı ve protein sentezinin artmasına** sebep olarak metabolizmada önemli rol oynayan ve karaciğer, kas, yağ dokuları üzerine etki eder. **Glukoneogenezi inhibe** eder. **Karaciğerde albümin** gibi **pek çok proteinin sentezini artırır.** Bazı hücrelerin büyümesi için gereklidir.
- İnsülin, glukozun aktif transport ile hücre içine girmesini hızlandırır. **İnsülin yokluğunda** sadece **beyin** ve **eritrositler glukozu enerji kaynağı** olarak kullanmaktadır. İnsülin varlığında ise glukoz başta kas ve yağ dokusu olmak üzere hemen hemen bütün hücreler için enerji kaynağıdır.
- Adipoz dokuda insülin lipit sentezini uyarma işini, yağ asidi sentezi için gerekli Asetil-KoA ve NADPH yapımını artırarak sağlar. Ayrıca **insülin,** yağ asit sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan **asetil-KoA karboksilaz** ve kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan **HMG-KoA redüktazı** defosforile ederek **aktive** eder. Böylece insülin **lipogenezi uyarır.** İnsülin **lipoprotein lipaz aktivitesini arttırır.** Böylece sindirim sonrası kanda artan **şilomikron yapısındaki** triaçilgliseroller sindirilir. Açığa çıkan yağ asitleri **yağ dokusuna** geçer ve **triaçilgliserol** şeklinde **depolanır.**
- Adipoz dokuda insülin, yağ asitlerinin triaçilgliserol şeklinde depolanmasını sağlar.
- **İnsülin,** glukagon ve epinefrin etkisiyle artan **lipolizi azaltır.** Bunu özellikle **hormon sensitif lipazı** defosforile edip **inaktif hale** getirerek sağlar.
- Hormona duyarlı (özellikle epinefrin ↑) lipaz, cAMP'ye bağımlı protein kinaz tarafından fosforile edildiği zaman aktifleşir. Böylece açlık sırasında artan epinefrin ve glukagon etkisiyle cAMP aracılı kaskat aktifleşirse triaçilgliserol yıkımı başlar.

Katekolaminler, glukagon, tiroit hormonları, büyüme hormonu, ACTH, glukokortikoitler ve **metil ksantin türevleri hormon sensitif lipazı aktive** eder.

- **İnsülin, prostaglandin E_2, nikotinik asit** ve niasin ise **hormon sensitif lipazı inhibe** eder.

20. Aşağıdaki hormonlardan hangisi, yağ dokusunda yağ yıkımının düzenleyici enzimi olan hormon duyarlı lipazı defosforile ederek inhibe eder? (Nisan-1989, Eylül- 1993, Eylül-1997)

A) İnsülin
B) Adrenalin
C) Glukagon
D) Büyüme hormonu
E) ACTH

Doğru cevap: A

Bu soruda, çeşitli hormonların yağ doku üzerindeki etkinliği sorgulanmaktadır.

- **Yukarıdaki şekilde görüldüğü üzere insülin; hormona duyarlı lipazı defosforile ederek** inaktif hale çevirir. Diğer seçeneklerde verilen tüm hormonlar ise hormon sensitif lipazı fosforilleyerek aktive eder.Böylece insülin lipolizi baskılayıp, lipojenezi uyarır.

"İnsülinin etki ettiği metabolik yollar" başlıklı tabloya ve ***"Yağ yıkımında hormonal kontrol"*** başlıklı şekile bakınız.

21. Aşağıdakilerin hangisinin eksikliğinde yağ asit sentezi azalır? (Eylül-1990, Nisan-1991, Nisan-1997)

A) İnsülin
B) Noradrenalin
C) Adrenalin
D) Glukagon
E) ACTH

Doğru cevap: A

Bu soruda, çeşitli hormonların yağ doku üzerindeki etkinliğinin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **İnsülin**, yağ asitlerinin sentezinin ve depolanmasının artmasını sağladığı için eksikliğinde yağ asit sentezi azalır.
- **İnsülin,** birkaç mekanizma ile **lipogenezi uyarır. Asetil-KoA karboksilazı** aktive ederek **yağ asit sentezini** arttırır. Ayrıca **HMG- KoA redüktazı** aktive ederek **kolesterol biyosentezini aktive** eder.

22. Aşağıdaki hormonlardan hangisi yağ dokusunda trigliseritlerin depolanmasını arttırıcı yönde etki gösterir? (Eylül-2008)

A) Tiroit hormonları
B) Glukokortikoitler
C) Adrenalin
D) İnsülin
E) Büyüme hormonu

Doğru cevap: D

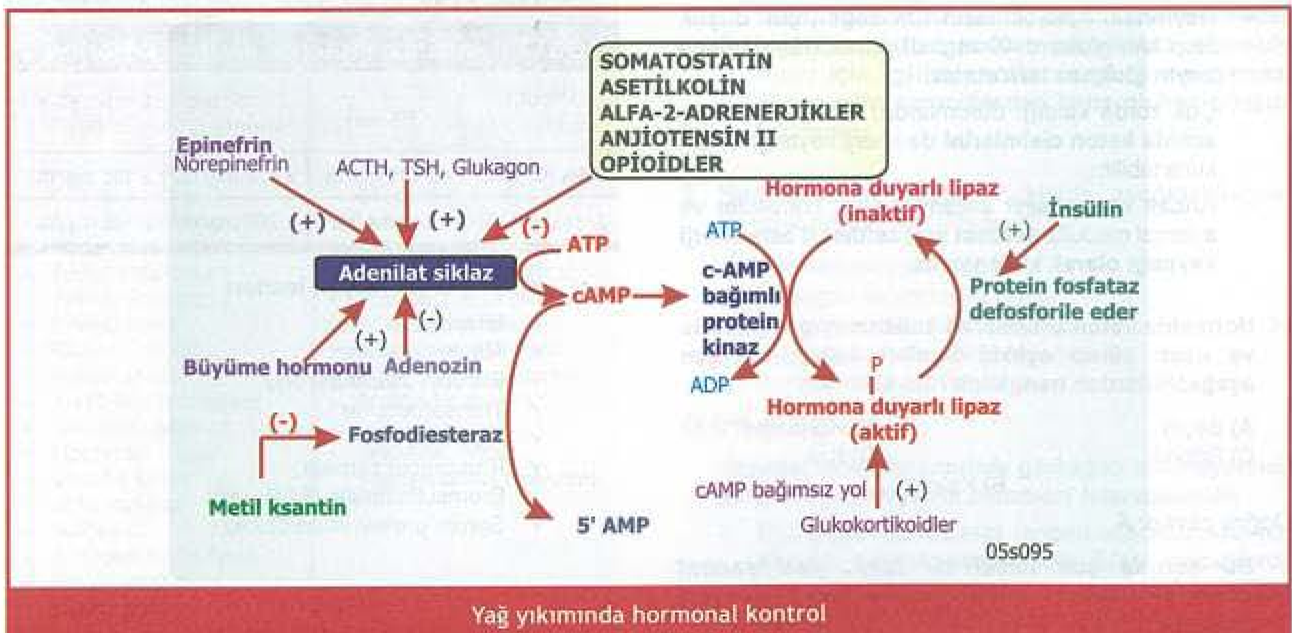
Soruda, çeşitli hormonların yağ doku üzerindeki etkinliğinin bilinmesi istenmektedir.

- **İnsülin, hormon sensitif lipazı inhibe ederek** yağ dokusunda triaçilgliserollerin yıkımını engeller. Ayrıca **tokluk sırasında kanda artan şilomikron yapısındaki triaçilgliserollerin lipoprotein lipaz etkisi ile temizlenmesini** ve yağ dokusuna geçerek, **yağ dokusunda depolanmalarını sağlar.**
- **Tiroit hormonları, glukokortikoitler, adrenalin** ve **büyüme hormonu** anti-insülinik hormonlardır. Bu hormonların yağ dokusunda hormon sensitif lipazı aktive ederek triaçilgliserol yıkımını **hızlandırır.**

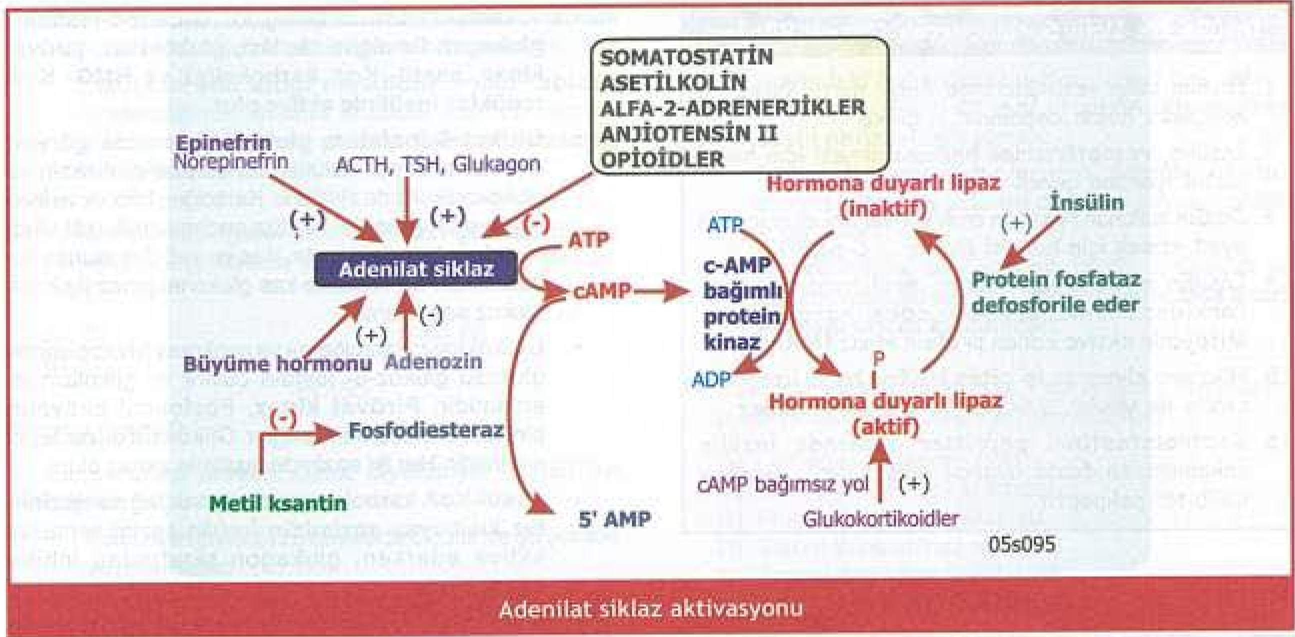
23. İnsülin yetersizliğinde aşağıdakilerden hangisi görülür? (Nisan-1999)

A) Plazma amino asitlerinde azalma
B) Glukozun hücreye alımında artma
C) Lipolizde azalma
D) Hipoglisemi
E) Protein katabolizmasında artma

Doğru cevap: E



Yağ yıkımında hormonal kontrol



Adenilat siklaz aktivasyonu

Glukagonun primer hedefi karaciğerdir. **Öncül etkisi karaciğerde cAMP seviyesini artırmaktır.**

- **Alttaki şekilde görüldüğü üzere, glukagon** hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak etki gösterir.
- **Adenilat siklaz üzerinden gelişen cAMP artışı, protein kinaz A'yı uyararak pek çok enzimin aktivitesinde değişikliklere neden olacak bir seri fosforilasyona** neden olur.
- Karaciğerde **glukagon,** protein kinaz üzerinden **glikojen fosforilazın fosforilasyonunu uyarırken** aynı esnada **glikojen sentaz fosforilasyon ile inaktive edilir.** Böylece glikojenoliz hızlanırken, glikojen sentezi durur.
- **Glukagon,** glukoneojenik yollara da etki eder. Fruktoz-2,6-bifosfat düzeylerinin azaltılması ile **glukoneogenez aktive olurken, glikoliz inhibe edilir.**
- Sonuçta glukagon, karaciğerde hem glikojenoliz ve hem de glukoneojenezi uyararak kana glukoz çıkışı hızlanır.

4. Diyabet ve açlıkta aşağıdaki enzimlerden hangisinin aktivitesi <u>azalmaz</u>? (Nisan-1992)

A) Pirüvat kinaz
B) Yağ asit sentetaz
C) Glukokinaz
D) Fosfoenol pirüvat karboksikinaz
E) Asetil-KoA karboksilaz

Doğru cevap: D

Bu soruda da glukagonun bazı önemli düzenleyici enzimler ve metabolik aktiviteler üzerindeki etkinliği sorgulanmaktadır.

- Diyabet ve açlıkta kontrol glukagonun eline geçer. Dolayısı ile **glikojenoliz, glukoneogenez** ve **lipoliz gibi katabolik reaksiyonlar hızlanır.**
- **Fosfoenol pirüvat karboksikinaz, glukoneogenez** enzimlerinden biri olup **glukagon etkisi ile aktive** olur.

5. Aşağıdakilerden hangisi glukagonun etkilerinden biridir? (Eylül-1987)

A) Karaciğer hücrelerinde glukoneogenezi azaltmak.
B) Karaciğer hücre membranındaki adenilat siklazı aktive etmek.
C) Glikojenin glukoz -1-fosfata yıkılmasını önlemek.
D) Karaciğer hücrelerinden kana glukoz verilmesini azaltmak.
E) Karaciğerde glikojen depolanmasını artırmak.

Doğru cevap: B

Sorunun amacı, glukagonun bazı önemli düzenleyici enzimler ve metabolik aktiviteler üzerindeki etkinliğinin bilinmesidir.

- **Glukagon** pankreasta langerhans adacıklarının alfa- hücrelerinde sentez edilir. Bütün memelilerde aynı olan 29 amino asitlik bir peptittir. **Düşük kan glukoz konsantrasyonuna cevap olarak salınır.** Glukagonun primer hedefi karaciğerdir. **Öncül etkisi karaciğerde cAMP seviyesini artırmaktır.**
- **Alttaki şekilde görüldüğü üzere, glukagon** hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak etki gösterir.
- **Adenilat siklaz üzerinden gelişen cAMP artışı, protein kinaz A'yı uyararak pek çok enzimin aktivitesinde değişikliklere neden olacak bir seri fosforilasyona** neden olur.
- Karaciğerde **glukagon,** protein kinaz üzerinden **glikojen fosforilazın fosforilasyonunu uyarırken** aynı esnada **glikojen sentaz fosforilasyon ile inaktive edilir.** Böylece glikojenoliz hızlanırken, glikojen sentezi durur.
- **Glukagon,** glukoneojenik yollara da etki eder. Fruktoz-2,6-bifosfat düzeylerinin azaltılması ile **glukoneogenez aktive olurken, glikoliz inhibe edilir.**
- Sonuçta glukagon, karaciğerde hem glikojenoliz ve hem de glukoneojenezi uyararak kana glukoz çıkışı hızlanır.

6. **Uzun süreli açlık durumunda aşağıdakilerden hangisi değişmez?** (Mayıs-2011)

A) Glikojen deposu
B) Triaçilgliserol deposu
C) Plazma serbest yağ asit derişimi
D) Plazma keton cisimleri derişimi
E) Plazma laktat derişimi

Doğru cevap: E

Senteze dayalı güzel bir metabolizma sorusudur.

- Normalde **hipoglisemiye yanıt** olarak gelişen glukagon artışı ile birlikte insülin salgısında da bir azalma olur. Stres hormonları olan **epinefrin, büyüme hormonu** ve **kortizol glukagon salgısını direkt** olarak **artırırlar. Vazopressin** ve **beta-endorfin**de glukagon salgısını **uyarır. Somatostatin ise inhibe** eder.
- **Glukagon** hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. **Adenilat siklaz** üzerinden gelişen **cAMP artışı, protein kinaz A**'yı uyararak pek çok enzimin aktivitesinde değişikliklere neden olacak **bir seri fosforilasyona** neden olur.
- Karaciğerde **glukagon, glikojen fosforilazın** fosforilasyonunu **uyarır.** Böylece **glikojen**in, glukoz-1-fosfat ve glukoza **yıkılmasını arttırır.** Aynı anda **glikojen sentaz** fosforilasyon ile **inaktive** edilir ve **glikojen sentezi durur.**
- Glukagon etkisi ile **fruktoz-2,6-bifosfat** düzeylerinin **azalması** ile **glukoneogenez aktive** olurken, **glikoliz inhibe** edilir.
- Glukagon, aynı zamanda piruvat kinazı inhibe ederek glukoneojenezi uyarır. Sonuçta **karaciğerde** hem **glikojenoliz** hem de **glukoneogenez uyarılarak** glukoz yapımı artırılır.
- Glukagon, **adipoz dokuda cAMP** düzeyini artırarak **hormon sensitif lipazı** aktive ederek **triaçilgliserollerin yıkılmasını uyarır.** Glukagon lipojenezi inhibe ederken **ketojenezi artırır.** Yağ asitlerinin sitoplazmadan mitokondriye transferinde anahtar enzim olan **karnitin açil transferaz-I enzimi (CAT-I)** yüksek **glukagon ile** maksimum düzeyde **uyarılır.** Bu durum mitokondriyal yağ asidi metabolizmasını hızlandırır. **Tip I diyabet** veya **uzamış açlık** gibi insülin yetmezliği durumlarında **glukagonun etkisiyle** yağ asitleri fazla yıkılır, **mitokondri asetil KoA** ile **dolar** ve **ketoasidoz kolay gelişir.**
- **Laktat eritrositler**de ve **ağır egzersiz yapan kaslarda anaerobik glikoliz** sonucunda oluşur. **Uzun süreli açlık** kan **laktat düzeyini** etkileyen **bir durum değildir.**

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM VE BÖBREK HORMONLARI

1. **Aşağıdakilerden hangisi gastrointestinal sistem hormonu değildir?** (Eylül-1989)

A) Gastrin B) Motilin
C) Kalsitonin D) Sekretin
E) Gastrik inhibitör polipeptit

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, gastrointestinal sistem hormonlarının bilinmesidir.

- **Başlıca önemli gastrointestinal sistem hormonları şunlardır;**
  - ✓ Gastrin, Kolesistokinin, Sekretin, Gastrik inhibitör peptid (GIP), Vazoaktif intestinal peptid (VIP), Motilin, Somatostatin, Pankreatik polipeptit (PP), Enkefalinler, Subtans P, Nörotensin ve Enteroglukagondur.
- **Kalsitonin ise tiroidin parafoliküler hücrelerinden** salgılanan ve kalsiyum metabolizmasını düzenleyen bir hormondur.

2. **Aşağıdaki hormonlardan hangisi mide asit salınımını arttırıcı etki yapar?** (Eylül-1996)

A) Vazoaktif intestinal polipeptit
B) Gastrin
C) Sekretin
D) Motilin
E) Gastrik inhibitör polipeptit

Doğru cevap: B

Soruda, gastrine ait çok önemli bir özelliğin bilinmesi amaçlanmıştır.

- **Gastrik inhibitör polipeptit ve vazoaktif intestinal polipeptit (VIP)** gastrik asit salınımını inhibe eder.
- **Motilin** intestinal motiliteyi başlatır. **Sekretin** pankreastan bikarbonattan zengin sıvı salgılatır.
- **Gastrin** ise midenin antral mukozasında bulunan G hücrelerinden salınır ve **hidroklorik asit, pepsinojen** ve **intrensek faktör salınımını uyarır.**

3. **Aşağıdakilerden hangisi, organizmada renin salınmasını inhibe eden faktörlerden biri değildir?** (Nisan-2003)

A) Kan basıncında artma
B) Potasyum
C) Vazopresin
D) Anjiotensin II
E) Prostaglandinler

Doğru cevap: E

Soruda, renin salınımı üzerinde etkinliği olan maddelerin bilinmesi amaçlanmıştır.

RENİN SALINIMINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- **Uyaranlar:**
  - ✓ Kan basıncının düşmesi

- ✓ Beta-adrenerjikler
- ✓ Prostaglandinler

- **İnhibe edenler:**
  - ✓ Kan basıncının artması
  - ✓ Tuz yüklenmesi
  - ✓ Beta-adrenerjik antagonistler
  - ✓ Prostaglandin inhibitörleri
  - ✓ Potasyum
  - ✓ Vazopresin
  - ✓ Anjiotensin II

KALSİYUM FOSFAT METABOLİZMASI

1. Aşağıdaki hormonlardan hangisi kalsiyum metabolizmasında önemli rol oynar? (Nisan-1990)

A) Parathormon
B) İnsülin
C) Glukagon
D) Norepinefrin
E) Antidiüretik hormon

Doğru cevap: A

Sorunun amacı, kalsiyum metabolizmasında kilit role sahip bir hormon olan parathormonun bilinmesidir.

Kalsiyum Metabolizmasını Etkileyen Hormonlar Ve Etkileri:

- **Paratiroit hormon (PTH);**
  - ✓ Paratiroit bezler tarafından salgılanan paratiroit hormon (PTH) disülfit bağı içermeyen **84 amino asitlik tek bir polipeptit zinciri** olarak salgılanır.
  - ✓ **İnsülin ve pek çok peptit hormon gibi prehormon** olarak sentezlenir.
  - ✓ PTH'un **plazma düşük kalsiyum düzeyi ile sentezlenmesi uyarılır. Yüksek kalsiyum düzeyi ile sentez inhibe** olur. Ayrıca D vitamininin en aktif formu olan **1,25-dihidroksikolekalsiferol PTH sentezini inhibe** eder. **Beta adrenerjik ajanlar** ve **düşük plazma magnezyum düzeyleri de PTH salgısını artırır.**
  - ✓ PTH hücre zarındaki spesifik reseptörü ile etki gösterir. PTH adenilat siklazı aktive eder. Yükselen **hücre içi cAMP düzeyleri sonuçta böbrek tübüllerinden kalsiyumun geri emilimini artırır.** Böbreklerden **kalsiyum atılımı azaltılırken fosfat atılımı artırılarak plazma fosfat düzeyleri düşer.** Bu durum **25-hidroksikolekalsiferolün 1-α hidroksilaz ile hidroksilasyonunu** ve **D vitaminin aktif formunun yapımını uyarır.**
  - ✓ PTH'un böbrekler üzerine olan etkisinin toplam sonucu, **plazma kalsiyum düzeyinin artması, plazma fosfat düzeyinin düşmesi** ve **D vitamini aktivitesinin artmasıdır.** D vitamini kemiklere ve bağırsaklara etki ederek plazma kalsiyum düzeyini yükseltir.

- **Kalsitriol;**
  - ✓ **1,25 diOH kolekalsiferol üç mekanizma ile kandaki kalsiyumun normale yükselmesini sağlar.**
  - ✓ Gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini arttırarak, böbreklerden kalsiyum kaybını azaltarak ve gerekirse kemiklerden kana kalsiyum çıkışını sağlayarak.

- **Kalsitonin;**
  - ✓ Tiroit bezinin crista neuralis kökenli C hücreleri tarafından **preprokalsitonin şeklinde** üretilir.
  - ✓ 32 amino asitlik tek bir polipeptit zincirden oluşur. Karboksil ucundaki prolin bir amit grubu ile bloke edilmiştir ve biyolojik aktivite için mutlaka gereklidir. **Serum prokalsitonin düzeylerinin bakteriyel enfeksiyonlarda yükseldiği viral enfeksiyonda düşük kaldığı bildirilmiştir.**
  - ✓ **Kalsitonin salıverilmesini** arttıran en önemli faktörler; kan kalsiyum düzeyinin yükselmesi, gastrin, adrenalin ve glukagondur. Parathormonun antagonistidir. İdrarla kalsiyum ve fosfor atılımını hızlandırır, hipokalsemiye **neden olur.**

2. Parathormonun kemikler üzerindeki etkisi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2016 Orijinal)

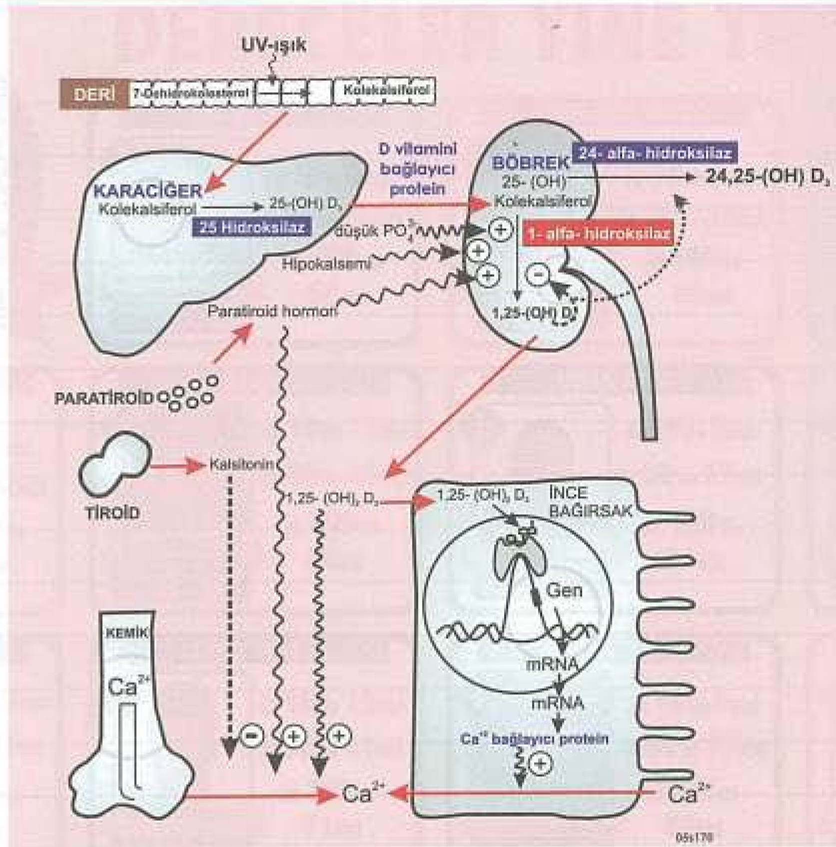
A) Osteoblastların aktivite ve proliferasyonunu azaltmak
B) Osteoklastların aktivitesini ve proliferasyonunu artırmak
C) Osteositleri inaktive etmek
D) Kemiklerdeki kollajenaz ve jelatinaz gibi enzimleri inhibe etmek
E) Kemiklerde asit fosfatazı inhibe etmek

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Parathormon ve etkileri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğru değildir?** (Eylül-2016 BENZERİ)
>
> A) 84 amino asitten oluşan peptit yapıda bir hormondur.
> B) Osteoklastik aktiviteyi inhibe eder.
> C) İkincil haberci olarak cAMP'yi kullanır.
> D) Kanda kalsiyumu yükseltirken fosfat seviyesini düşüren bir hormondur.
> E) Böbreklerde 1-alfa hidroksilaz aktivitesini uyarır.
>
> ***Doğru cevap: B***

Parathormonun kalsiyum ve fosfat metabolizması üzerine etkilerinin sorgulandığı bir sorudur.

- Paratiroit bezler tarafından salgılanan **paratiroit hormon (PTH)** disülfit bağı içermeyen **84 amino asitlik tek bir polipeptit zinciri** olarak salgılanır. İnsülin ve pek çok peptid hormon gibi **prehormon** olarak sentezlenir.
- **Plazmada kalsiyum** düzeyinin düşmesi ile PTH sentezlenmesi **uyarılır. Yüksek kalsiyum** düzeyi ise sentezi **inhibe** eder. Ayrıca D vitamininin en aktif formu olan **1,25-dihidroksikolekalsiferol PTH sentezini inhibe** eder. **Beta adrenerjik ajanlar** ve **akut hipomagnezemi PTH salgısını arttırır.**



D vitamini ve parathormonun kalsiyum metabolizmasına etkileri

- PTH adenilat siklazı aktive ederek **hücre içi cAMP** düzeyini **arttırır.** Böbrek tübüllerinden **kalsiyumun geri emilimini artırırken, fosfat atılımı artırılır.** PTH böbrekler üzerine olan etkisinin toplam sonucu, **plazma kalsiyum düzeyinin artması, plazma fosfat düzeyinin düşmesi** ve **D vitamini aktivitesinin artması**dır. D vitamini kemiklere ve bağırsaklara etki ederek plazma kalsiyum düzeyini yükseltir.
- **PTH ve 1,25-dihidroksikolekalsiferol osteoklastları aktive ederken, kalsitonin ve östrojen osteoklastları inhibe eder.**
- PTH sentezi ve sekresyonu plazma iyonize kalsiyum konsantrasyonu (Ca2+) ile düzenlenir. Plazmada Ca^{2+}'un akut azalması PTH mRNA'da belirgin artışla sonuçlanır. PTH hücre membran reseptörlerine bağlandıktan sonra adenilat siklaz üzerinden cAMP artışı yaparak biyolojik etkilerini gerçekleştirir.
- **PTH, böbrekte** bulunan **1-α hidroksilaz** enzimini aktive ederek aktif D vitamini formunu (1,25-dihidroksikolekalsif erol) oluşturur. 1,25-dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol) PTH ile birlikte hareket eder. Serum kalsiyumunun azalması PTH ve kalsitriol düzeylerinin artışına yol açarak kemikten kalsiyum ve fosfat salınımını ve böbrekten kalsiyumun reabsorpsiyonunu uyarır.
- Ayrıca kalsitriol bağırsaktan kalsiyum ve fosfat reabsorbsiyonunu uyarır. Yüksek serum kalsiyumu PTH üretimini önler. Düşük PTH düzeyi kalsitriolü 24,25-(OH)2D haline çevirir.

3. Aşağıdaki hormonlardan hangisinin kalsiyum metabolizması ve fosfat metabolizması üzerinde bilinen bir etkisi <u>yoktur</u>? (Nisan-2010)

A) Paratiroit hormon
B) Kalsitonin
C) Östrojenler
D) Glukokortikoitler
E) Glukagon

Doğru cevap: E

Soruda, kalsiyum ve fosfat metabolizmasında rolü olan hormonların bilinmesi istenmektedir.

- **Glukagon,** karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerine etkili olan bir hormon olup açlıkta kan glukozu azalınca pankreasın alfa adacık hücrelerinden sentezi artar. Karaciğerde glikojenoliz, glukoneogenez ve yağ dokusunda lipolize yol açar. Kalsiyum ve fosfat metabolizması üzerine etkili değildir.
- **Paratiroit hormon,** kan kalsiyumundaki azalmaya bağlı olarak paratiroit bezlerden sentezlenir, kemikten kalsiyum ve fosfatın rezorpsiyonunu uyarır.
- **Kalsitonin,** tiroit bezinin parafoliküler C hücreleri tarafından sentezlenir ve kan kalsiyum düzeylerini düşürür. Bu etkisini kalsiyumun kemiklerden salınımını inhibe ederek ve idrarla atılımını uyararak gerçekleştirir.
- **Östrojenler,** başlıca overde sentezlenir, menopozal dönemde azalır ve osteoporoza eğilim artar.
- **Glukokortikoitler,** böbrek üstü bezinde sentezlenir, bir etkisi de bağırsaklardan kalsiyum emilimini azaltarak osteoporoza eğilimi arttırmasıdır.

Notlar.....




9 786053 668114